

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LILIAN SCHADE

**“PERFIL CLÍNICO DE GESTANTES PORTADORAS DE LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ”**

CURITIBA

2016

LILIAN SCHADE

**“PERFIL CLÍNICO DE GESTANTES PORTADORAS DE LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ”**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna e
Ciências da Saúde da Universidade Federal
do Paraná, como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Medicina.
Orientador: Prof. Dr. Valderilio Feijó Azevedo

CURITIBA

2016

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Valderílio Feijó Azevedo e ao Prof. Eduardo dos Santos Paiva, que com muita dedicação, apoio e competência, possibilitaram a realização deste trabalho.

Ao Prof. Renato Luiz Sbalqueiro, professor do Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo aprendizado e amizade ao longo de toda a prática desta pesquisa.

Aos professores do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, Sebastião Cesar Radominski e Acir Rachid Filho pelo incentivo à realização deste projeto.

Aos pacientes, funcionários e residentes do Serviço de Obstetrícia, com quem tive o prazer de conviver e que muito me ensinaram.

Ao meu irmão Jackson Schade, que dedicando seu tempo e conhecimento, me auxiliou na conclusão deste trabalho.

Aos meus pais e amigos, que sempre me incentivaram e apoiaram nesta jornada.

A Deus, que sempre me deu forças e ânimo para nunca desistir.

*“Livros não mudam o mundo,
quem muda o mundo são as pessoas.
Os livros só mudam as pessoas.”*

Mario Quintana

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, que apresenta maior incidência em mulheres em idade reprodutiva e apresenta uma ampla diversidade de manifestações clínicas. Estudos mostram um maior risco de complicações materno-fetais em gestantes com LES. Este maior risco está atrelado especialmente à atividade de doença, hipertensão e associação com anticorpos específicos. Realizou-se um estudo descritivo, observacional, transversal e parte retrospectivo, em que se pretendeu descrever o histórico clínico e obstétrico preconcepção, aspectos clínicos durante a gestação e o desfecho materno-fetal. Participaram do estudo 30 gestantes portadoras de LES, atendidas no ambulatório de Pré-natal de Alto Risco do Hospital de Clínicas da UFPR, entre o período de março de 2012 a novembro de 2015. Verificou-se que a idade média das gestantes foi de 29,4 anos, a maioria apresentava manifestação cutânea e articular e 46,7% manifestação renal. Anti-Ro positivo estava presente em 40% das gestantes, mas não houve casos de lúpus neonatal, bem como 23% tinham anticorpos antifosfolípides (AFL) positivos. Na preconcepção 13,3% estavam com LES ativo e 26,7% apresentaram LES ativo durante a gestação. Hipertensão crônica foi verificada no histórico de 26,7% das gestantes e 13,3% tinham diagnóstico de hipotireoidismo. Histórico de complicações materno-fetais foi verificado em 50% das pacientes. A percentagem de complicações materno-fetais (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, perdas gestacionais, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), prematuridade e baixo peso ao nascer) foi de 46,7%. Dentre as complicações verificadas no estudo, houve associação estatisticamente significativa apenas entre prematuridade e a presença de anticorpos AFL, síndrome antifosfolípide (SAF) e hipotireoidismo e entre RCIU e baixo peso ao nascer com hipotireoidismo. Avaliando as complicações materno-fetais como um todo, houve associação com atividade de doença do LES na preconcepção, uso de doses maiores do que 10mg/dia de prednisona e hipotireoidismo. Também houve relevância estatística entre a associação de atividade de doença do LES durante a gestação e atividade de doença preconcepção. A média do índice de atividade do LES, SLEDAI, foi maior nas gestantes que apresentaram complicações gestacionais. Todas as gestantes que evoluíram com complicação materno-fetal apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores: histórico de LES grave, histórico de complicação obstétrica, LES ativo na preconcepção, atividade de LES na gestação, presença de anticorpo AFL ou SAF. Recomenda-se que a gravidez de no LES seja planejada e acompanhada por profissionais com conhecimento no manejo da doença de base e que toda paciente seja orientada a engravidar somente se a doença estiver controlada por pelo menos seis meses.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, Gestação, Auto-anticorpos.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune connective tissue disease with a higher incidence in women of reproductive age and presents a wide range of clinical manifestations. Studies show an increased risk of maternal and fetal complications in pregnant women with SLE. This increased risk is linked especially to disease activity, hypertension and association with specific antibodies. We conducted a descriptive, observational, cross-sectional and partially retrospective study intended to describe the clinical and preconception obstetric history, clinical aspects during pregnancy and maternal and fetal outcome. The study included 30 pregnant women with SLE attended at High Risk Prenatal Clinic of the Hospital de Clínicas of the UFPR, between March 2012 and November 2015. It was found that the mean age of the pregnant women was 29.4 years; most of them presented cutaneous and articular manifestations and 46.7% renal manifestation. 40% had anti-Ro positive, but there were no cases of neonatal lupus. 23% had positive antiphospholipid antibodies. 13.3% had preconception active disease and 26.7% presented disease activity during pregnancy. 26.7% had chronic hypertension and 13.3% hypothyroidism. History of maternal and fetal complications was observed in 50% of patients. The percentage of fetal and maternal complications (gestational hypertension, preeclampsia, pregnancy loss, delayed intrauterine growth, prematurity and low birth weight) was 46.7%. Among the complications observed in the study, statistically significant association was found only between prematurity with antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and hypothyroidism and between delayed uterine growth and low birth weight with hypothyroidism. Evaluating maternal and fetal complications as a whole, they were associated with preconception active disease, the use of doses above 10 mg daily of prednisone and hypothyroidism. There was also statistical significance between disease activity during pregnancy and preconception active disease. The score of the SLE activity index, SLEDAI, was higher in pregnant women with pregnancy complications. All pregnant women who developed maternal and fetal complications had at least one of the following factors: history of severe SLE, history of previous obstetric complications, preconception disease activity, active disease during pregnancy, presence of antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome. It's recommended that pregnancy in SLE patients should be planned and monitored by professionals who are experts in the disease management and that all patients should be oriented getting pregnant only if the disease is controlled by at least six months.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus, Pregnancy, Autoantibodies

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Quadro de Critérios de Classificação de LES do ACR Revisados em 1997.....	17
Ilustração 2 - Quadro de SLICC Classification System.....	18
Ilustração 3 - Quadro de Critérios Classificatórios da SAF.....	20
Ilustração 4 - Quadro de SLEDAI.....	21
Ilustração 5 - Figura da seleção dos pacientes no estudo	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade e tempo de doença.....	35
Tabela 2 - Manifestações clínicas.....	36
Tabela 3 - Medicamentos em uso na concepção.....	36
Tabela 4 - Medicamentos em uso durante a gestação.....	37
Tabela 5 - Anticorpos.....	38
Tabela 6 - Tipos de atividade de doença do LES	38
Tabela 7 – SLEDAI.....	39
Tabela 8 - Comorbidades.....	39
Tabela 9 - Histórico obstétrico.....	40
Tabela 10 - Idade gestacional e peso ao nascer.....	40
Tabela 11 - Complicações materno-fetais.....	41
Tabela 12 - Fatores relacionados à hipertensão gestacional.....	42
Tabela 13 - Fatores relacionados à pré-eclâmpsia.....	42
Tabela 14 - Fatores relacionados às perdas gestacionais.....	43
Tabela 15 - Fatores relacionados a RCIU	43
Tabela 16 - Fatores relacionados à prematuridade.....	44
Tabela 17 - Fatores relacionados a baixo peso ao nascer.....	44
Tabela 18 - Fatores relacionados às complicações materno-fetais.....	45
Tabela 19 - Fatores relacionados à atividade de doença fo LES na gestação.....	46
Tabela 20 - Relação entre perdas gestacionais e uso de medicamentos na concepção.....	46
Tabela 21 – Gestantes com complicação e fatores verificados.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS - Acido acetilsalicílico

ACR - *American College of Rheumatology*

AFL – Antifosfolípide

AINE - Antiinflamatório não hormonal

BCC - Bloqueio cardíaco congênito

BILAG - *British Isles Lupus Assessment Group*

DM - Diabetes *mellitus*

ECLAM - *European Community Lupus Activity Measure*

EULAR - *European League Against Rheumatism*

FAN - Fator antinuclear

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HELLP - *Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*

LAI - *Lupus Activity Index*

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

PD - Pressão diastólica

PS - Pressão sistólica

RCIU - Retardo do crescimento intrauterino

SAF - Síndrome antifosfolípide

SLAM - *Systemic Lupus Activity Measure*

SLE - Systemic lúpus erythematosus

SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLICC - *Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics*

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	12
2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	12
3 REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 FISIOPATOLOGIA	13
3.2 EPIDEMIOLOGIA	14
3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	14
3.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	16
3.5 AUTOANTICORPOS	19
3.6 ATIVIDADE DE DOENÇA	20
3.7 TRATAMENTO	22
3.8 FERTILIDADE E ACONSELHAMENTO	23
3.9 ATIVIDADE DE DOENÇA NA GESTAÇÃO	24
3.10 COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS	25
3.10.1 Gestação de alto risco em LES	25
3.10.2 Hipertensão	26
3.10.3 Complicações fetais	26
3.10.4 Lupus Neonatal	27
3.11 MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 TIPO DE ESTUDO	31
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	31
4.2.1 Critérios de inclusão	31
4.2.2 Critérios de exclusão	31
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	32
4.3.1 Avaliação inicial	32
4.3.2 Levantamento de dados	32
4.3.3 Análise dados	34
5 RESULTADOS	35
5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS GERAIS DA AMOSTRA	35
5.1.1 Idade e tempo de doença	35
5.1.2 Manifestações clínicas	35
5.1.3 Medicamentos em uso na concepção	36

5.1.4 Medicamentos em uso durante a gestação	36
5.1.5 Laboratório.....	37
5.1.6 Atividade de doença do LES	38
5.1.7 Comorbidades	39
5.1.8 Histórico obstétrico	39
5.1.9 Idade gestacional no parto e peso ao nascer	40
5.1.10 Complicações materno-fetais na gestação em estudo	40
5.2 AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS ÀS COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS	41
5.2.1 Avaliação de fatores associados à hipertensão gestacional atual	41
5.2.2 Avaliação de fatores associados à pré-eclâmpsia.....	42
5.2.3 Avaliação de fatores associados às perdas gestacionais	42
5.2.4 Avaliação de fatores associados a RCIU	43
5.2.5 Avaliação de fatores associados à prematuridade	43
5.2.6 Avaliação de fatores associados a baixo peso ao nascer	44
5.2.7 Avaliação de fatores associados ao conjunto de complicações materno-fetais ..	45
5.3 FATORES ASSOCIADOS À ATIVIDADE DE DOENÇA DURANTE A GESTAÇÃO	45
5.4. RELAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS NA CONCEPÇÃO E PERDAS GESTACIONAIS	46
5.5 RELATOS DOS CASOS	46
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	62

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, crônica, que predomina em mulheres jovens e apresenta uma ampla diversidade de manifestações clínicas. Diante dessa heterogeneidade clínica, critérios classificatórios são necessários para o diagnóstico. A gravidade da doença consiste no acometimento de órgãos vitais. O diagnóstico e tratamento precoce, assim como o manejo das complicações do tratamento e condições associadas, são fatores determinantes para o prognóstico destes pacientes (D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGLES, 2007).

Objetivo deste estudo, a gravidez no LES é uma condição frequente, visto que é uma doença com maior incidência em mulheres em idade reprodutiva. Diversos estudos mostram um maior risco de complicações materno-fetais decorrente de lúpus ativo, hipertensão e associação com anticorpos específicos como os anticorpos antifosfolípides (AFL), relacionados a trombozes e perdas gestacionais, assim como anticorpos anti-Ro e anti-La, associados com o lúpus neonatal. Também é verificado que histórico de lúpus grave, como nefrite, ou eventos obstétricos adversos prévios também aumentam o risco de complicações. Essas complicações incluem perdas gestacionais, prematuridade, baixo peso, lúpus neonatal, pré-eclâmpsia e mortalidade neonatal e materna (LATEEF; PETRI, 2013; CLOWSE et al., 2005; CLOWSE et al., 2006^a; MORONI; PONTICELLI, 2016). Porém, segundo Clark, Sptzer e Laskin (2005) houve um declínio de perdas fetais em gestações de pacientes com LES nos últimos 40 anos, atribuído a um melhor manejo da doença e à monitorização fetal.

Segundo o estudo PROMISSE (BUYON et al., 2011), a maioria das gestações no LES tem boa evolução e desfechos materno-fetais desfavoráveis são associados principalmente com atividade de doença durante a gravidez e anticorpos AFL. A atividade de doença ocorre com menos frequência quando as pacientes encontram-se estáveis no momento da concepção, portanto, é de suma importância o aconselhamento e planejamento da mesma.

O Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR é centro de referência para gestação de alto risco no Paraná, incluindo gestantes com doenças reumatológicas. Este estudo pretendeu descrever o histórico clínico e obstétrico preconcepção, aspectos clínicos e laboratoriais durante a gestação e o desfecho materno-fetal. Embora com um pequeno número de pacientes, visto tratar-se de gestação em doença de baixa prevalência, realizamos análise estatística dos dados com intuito de sugerir associações entre os fatores estudados e o desfecho materno-fetal e comparar com a literatura. Obteve-se, dessa forma, a descrição aqui apresentada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever o perfil clínico e o desfecho materno-fetal das gestantes com LES em acompanhamento no ambulatório de Pré-natal de Alto Risco do Hospital de Clínicas da UFPR.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Relacionar os fatores clínicos com as complicações materno-fetais das pacientes do estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FISIOPATOLOGIA

Fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunorreguladores agem simultaneamente ou sequencialmente no sistema imunológico, resultando na geração de autoanticorpos, complexos imunes, células T auto reativas e citocinas inflamatórias que iniciam e amplificam a inflamação e consequente dano a vários órgãos (TSOKOS, 2011).

Fatores genéticos conferem predisposição para o desenvolvimento do LES. Estudos mostram uma alta taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos (40% x 4%). Diversos genes estão envolvidos no desenvolvimento da doença, incluindo IRF5, STAT4, ITGAM, BLK, aqueles de região de histocompatibilidade, especialmente HLA classe II, além de genes componentes de complemento e de receptores de imunoglobulinas (HOCHBERG, 2010).

Quanto aos fatores ambientais, estudos epidemiológicos têm mostrado associação entre LES e tabagismo, assim como com exposição à radiação ultravioleta. Infecções virais, especialmente pelo *Epstein-Barr* vírus também parecem estar implicadas na fisiopatologia do LES. Alguns medicamentos são conhecidos por poderem desencadear lúpus ou *lupus-like*, como hidralazina e d-penicilamina e mais recentemente a associação com os anti-TNFs (TSOKOS, 2011; LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014).

Os hormônios femininos contribuem através de mecanismos desconhecidos para a maior prevalência de LES em mulheres. Verifica-se que a incidência aumenta após a puberdade e diminui após a menopausa e a gravidez correlaciona-se com um aumento de atividade de doença (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014).

Diante da influência do estrogênio na fisiopatogenia de LES, o uso de anticoncepcionais orais em pacientes lúpicas é controverso. Buyon et al. (2005) descreveram em um estudo randomizado e controlado, HRT-SELENA, que o uso de terapia combinada de estrogênio e progesterona aumenta o risco de atividade de doença leve a moderada no LES. Recomenda-se que se deve evitar o uso de anticoncepcional oral combinado nas pacientes lúpicas com doença ativa, histórico de doença grave, histórico de trombose ou presença de anticorpos AFL (LATEEF; PETRI, 2012).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência e prevalência do LES têm apresentando aumento, provavelmente devido ao diagnóstico de casos leves e ao aumento da sobrevida. No Brasil não dispomos de números exatos, mas segundo a Portaria Nº 100 de 07 de fevereiro de 2013 do Ministério da Saúde estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100000 habitantes por ano. Em 2007, nos EUA, a incidência foi de 5,1 por 100000 por ano e a prevalência 52,2 por 100000, já no Japão estes índices foram de 2,9 e 28,4 respectivamente. Verifica-se que os índices são maiores em descendentes americanos e africanos. A proporção de mulheres em idade fértil é de 9 mulheres para 1 homem (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014).

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas constitucionais podem ser encontrados em qualquer fase da doença e apresentam-se como fadiga, febre, perda ponderal, mialgia e linfonodomegalias (HOCHBERG, 2010).

O LES pode manifestar-se através de uma variedade de lesões cutâneas. São lesões agudas o *rash* malar, fotossensibilidade e lúpus bolhoso. O *rash* malar consiste em uma lesão eritematosa plana ou elevada sobre a região malar e ponte nasal, poupando o sulco nasolabial, formando um aspecto de “asa de borboleta”. A fotossensibilidade é bastante comum no LES, a exposição à luz ultravioleta pode levar a lesões maculares ou exantema difuso nas áreas foto expostas. O lúpus bolhoso é uma manifestação incomum, caracterizada por lesões bolhosas subepidérmicas, podendo acometer inclusive mucosas. O lúpus cutâneo subagudo consiste em lesões fotossensíveis anulares ou papuloescamosas e que não deixam cicatriz, possuindo associação com a presença do anticorpo anti-Ro. As lesões crônicas do LES incluem o lúpus discoide, caracterizado por placas eritematosas que podem resultar em alterações pigmentares permanentes, cicatrizes, atrofia, alopecia e tem baixa incidência de manifestações sistêmicas associadas. Outra lesão considerada crônica é o lúpus *profundus*, uma paniculite associada ao LES. Também se correlacionam ao LES lesões inespecíficas como as lesões orais, alopecia, vasculites e fenômeno de Raynaud (UVA et al., 2012; CONTESTABLE; EDHEGARD; MEYERLE, 2014).

As manifestações articulares incluem artralguas e artrites, sendo normalmente as primeiras e mais comuns manifestações do LES. Geralmente acompanham outras manifestações, sejam no quadro inicial ou nas exacerbações. Podem se apresentar como três tipos: artropatia de Jaccoud,

artrite erosiva semelhante à artrite reumatoide (“*Rhupus*”) e artrite leve. A artropatia de Jaccoud consiste em lesão capsular e periarticular que pode afetar todas as articulações, notadamente mãos, gerando deformidades por subluxação pela instabilidade articular, é inicialmente reversível, mas pode se tornar fixa quando há fibrose capsular e de ligamentos. “*Rhupus*” é uma poliartropatia simétrica e erosiva, secundária à sinovite destrutiva, semelhante à artrite reumatoide, geralmente associada ao fator reumatoide. O terceiro tipo de artrite apresenta-se com dor e aumento de volume articular, porém, sem evolução para alterações radiológicas (HOCHBERG, 2010).

A nefrite lúpica, segundo critérios classificatórios, manifesta-se por hematúria glomerular, cilindros hemáticos, proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24\text{hs}$ e pode evoluir para elevação da concentração sérica de creatinina e insuficiência renal. Aumento dos títulos de anti-DNA e consumo de complemento também podem estar associados ao acometimento renal pelo LES. Segundo recomendações do *European League Against Rheumatism* (EULAR) a biópsia renal está sempre indicada quando há qualquer sinal de acometimento renal, especialmente proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24\text{hs}$ e hematúria glomerular. As recomendações do *American College of Rheumatology* (ACR) para realização de biópsia renal são: aumento da concentração sérica de creatinina sem outra causa definida, proteinúria $\geq 1\text{g}/24\text{hs}$, proteinúria $\geq 0,5\text{mg}/24\text{hs}$ acompanhada de hematúria ou cilindros hemáticos. A Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Doenças Renais 2003 classificou a nefrite lúpica em seis diferentes classes, baseadas em alterações histológicas:

- Classe I: nefrite lúpica mesangial mínima – mínimo depósito imune mesangial à imunofluorescência, com microscopia normal.
- Classe II: nefrite lúpica mesangial proliferativa – hiperplasia mesangial à microscopia, com depósitos imunes confinados ao mesângio à imunofluorescência.
- Classe III: nefrite lúpica proliferativa focal – depósitos imunes subendoteliais e alterações proliferativas em menos de 50% dos glomérulos.
- Classe IV: nefrite lúpica proliferativa difusa – depósitos imunes subendoteliais e alterações proliferativas em 50% ou mais dos glomérulos.
- Classe V: nefrite lúpica membranosa – depósitos imunes subepiteliais e espessamento membranoso dos capilares glomerulares.
- Classe VI: nefrite lúpica esclerosante avançada – esclerose de mais de 90% dos glomérulos, sem atividade residual associada.

As classes I e II não requerem tratamento. Classes III, IV e V requerem terapia com corticosteroides e imunossupressores. Para classe VI a preparação para transplante renal geralmente é recomendada (BERTSIAS et al., 2012; HAHN et al., 2012).

Manifestações neuropsiquiátricas também podem ocorrer no LES. Devem ser excluídas alterações metabólicas, infecções e aquelas induzidas por drogas. Tanto o sistema nervoso central quanto o periférico podem ser acometidos, manifestando-se como cefaleia, meningite asséptica, doença cerebrovascular, mielopatia, síndrome desmielinizante, distúrbios de movimento (coréia), convulsões, estado confusional agudo, disfunção cognitiva (moderada ou grave), depressão grave, psicose, neuropatias cranianas, mononeuropatia e polineuropatia (SCIASCIA et al., 2013).

Quanto às manifestações hematológicas, estão incluídas nos critérios classificatórios: anemia hemolítica, leucopenia (menor que $4000/\text{mm}^3$), linfopenia (menor que $1500/\text{mm}^3$) e plaquetopenia (menor que $100000/\text{mm}^3$), na ausência de outras causas (HOCHBERG, 1997; PETRI et al., 2012).

O acometimento pulmonar e cardíaco apresenta-se mais frequentemente como pleurite ou pericardite. Também podem ocorrer pneumonite aguda ou crônica, hemorragia pulmonar, miocardite, endocardite não infecciosa (*Libman-Sacks*) e doença arterial coronariana (ocasionada por vasculite coronariana – rara ou aterosclerose). A doença arterial coronariana aterosclerótica é grande causa de mortalidade no LES (HOCHBERG, 2010).

O aparelho gastrointestinal pode ser acometido em qualquer porção. Peritonite, pancreatite, hepatite e vasculite mesentérica também podem ocorrer (HOCHBERG, 2010).

Por fim, também são relatadas manifestações oculares relacionadas ao LES, como ceratoconjuntivite seca, vasculite retiniana, uveíte e esclerite (HOCHBERG, 2010).

3.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Na prática, para o diagnóstico de LES utilizam-se os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* em 1982 e revisados em 1997. São necessários pelo menos quatro dos 11 critérios descritos na Ilustração 1. Estes critérios foram desenvolvidos para uniformizar os estudos científicos da doença (HOCHBERG, 1997; BORBA et al., 2008).

-
1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
 2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
 3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
 4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
 5. Artrite: não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
 6. Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
 7. Comprometimento renal: proteinúria persistente ($>0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
 8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
 9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa).
 10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
 11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.
-

Ilustração 1 - Quadro de Critérios de Classificação de LES do American College of Rheumatology Revisados em 1997

Em 2012 foram publicados novos critérios classificatórios para LES, uma alternativa de critérios de classificação para prática clínica e pesquisa. Publicado como *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*, procurou racionalizar os critérios clínicos e forneceu uma modesta expansão nos critérios laboratoriais, aumentando a sensibilidade. São necessários quatro dos 17 critérios descritos na Ilustração 2, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial. Biópsia compatível com nefrite lúpica, na presença de FAN ou anti-DNA positivo é suficiente para a classificação. (PETRI et al., 2012).

Clinical criteria

1. Acute cutaneous lupus, including:
 - Lupus malar rash (do not count if malar discoid)
 - Bullous lupus
 - Toxic epidermal necrolysis variant of SLE
 - Maculopapular lupus rash
 - Photosensitive lupus rash
 - in the absence of dermatomyositis*
 - OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2. Chronic cutaneous lupus, including:
 - Classic discoid rash
 - Localized (above the neck)
 - Generalized (above and below the neck)
 - Hypertrophic (verruccous) lupus
 - Lupus panniculitis (profundus)
 - Mucosal lupus
 - Lupus erythematosus tumidus
 - Chillblains lupus
 - Discoid lupus/lichen planus overlap
3. Oral ulcers
 - Palate
 - Buccal
 - Tongue
 - OR nasal ulcers
 - in the absence of other causes, such as vasculitis, Behcet's disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods*
4. Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)
 - in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia*
5. Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion
 - OR tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
6. Serositis
 - Typical pleurisy for more than 1 day
 - OR pleural effusions
 - OR pleural rub
 - Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day
 - OR pericardial effusion
 - OR pericardial rub
 - OR pericarditis by electrocardiography
 - in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis*
7. Renal
 - Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours
 - OR red blood cell casts
8. Neurologic
 - Seizures
 - Psychosis
 - Mononeuritis multiplex
 - in the absence of other known causes such as primary vasculitis*
 - Myelitis
 - Peripheral or cranial neuropathy
 - in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus*
 - Acute confusional state
 - in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs*
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia (<4,000/mm³ at least once)
 - in the absence of other known causes such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension*
 - OR
 - Lymphopenia (<1,000/mm³ at least once)
 - in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection*
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³) at least once
 - in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura*

Immunologic criteria

1. ANA level above laboratory reference range
2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or 2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen
4. Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following:
 - Positive test result for lupus anticoagulant
 - False-positive test result for rapid plasma reagin
 - Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM)
 - Positive test result for anti-2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5. Low complement
 - Low C3
 - Low C4
 - Low CH50
6. Direct Coombs' test *in the absence of hemolytic anemia*

*SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLE systemic lupus erythematosus; ANA antinuclear antibody; anti-dsDNA anti-double-stranded DNA; ELISA enzyme-linked immunosorbent assay.

Ilustração 2 - Quadro de Clinical and immunologic criteria used in the SLICC Classification System

3.5 AUTOANTICORPOS

Para o diagnóstico do LES a detecção do fator antinuclear (FAN) é o primeiro passo. Consiste em um exame de imunofluorescência indireta usando como substrato as células HEp-2. Identificam-se diferentes padrões de imunofluorescência que representam as formas como diversos autoanticorpos se associam, por exemplo, o padrão nuclear homogêneo é fortemente associado com LES, pois se correlaciona ao anticorpo anti-DNA. Os resultados são repetidos após várias diluições do soro do paciente até a fluorescência desaparecer, quanto maior o título maior a relevância. 95% dos pacientes com LES tem FAN positivo, porém, a especificidade é de apenas 20% (AGMON-LEVIN et al., 2014).

O FAN deve ser complementado com a pesquisa de autoanticorpos mais específicos. Os anticorpos anti-DNA e anti-Sm têm alta especificidade para LES (aproximadamente 95%) e ainda correlacionam-se com acometimento renal. Os anticorpos anti-Ro e anti-La, embora menos específicos (ao redor de 50%), tem importante associação com o lúpus cutâneo subagudo e com o lúpus neonatal. Anti-RNP também associa-se com LES, mas na ausência de anti-Sm e em um contexto clínico adequado pode correlacionar-se com doença mista do tecido conjuntivo. (HOCHBERG, 2010).

A presença dos anticorpos antifosfolípides (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I) aumentam o risco de trombose materna e de morbidade gestacional, sendo o anticoagulante lúpico o principal preditor (RUIZ-IRASTORZA et al., 2010; LOCKSHIN et al., 2012). Estes anticorpos quando associados a histórico de trombose materna, perdas gestacionais ou prematuridade compõe o quadro clínico da Síndrome Antifosfolípide (SAF). O primeiro critério de classificação para SAF ("Sapporo Criteria") foi formulado em 1999. Em 2004, durante o *11th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*, foi decidido que a detecção do anti- β 2-glicoproteína I deveria ser acrescentada aos critérios de Sapporo - *Revised Classification Criteria for antiphospholipid syndrome* (Ilustração 3). São necessários pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial (LOCKSHIN; SAMMARITANO; SCHWARTZMAN, 2000; RUIZ-IRASTORZA et al., 2010). O tratamento da SAF quando há histórico de morbidade gestacional sem histórico materno de trombose consiste no uso de heparina em dose profilática, como heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) 40mg subcutânea uma vez ao dia ou heparina não fracionada 5000UI subcutânea de 12/12 hs. Quando há histórico de trombose materna, a heparina deve ser prescrita em dose anticoagulante. O ácido acetilsalicílico (AAS) está indicado quando há histórico de morbidade gestacional e/ou histórico de trombose materna arterial (DERKSEN; KHAMASHTA; BRANCH, 2004).

Critérios clínicos:

1. Trombose vascular:

- a. Um ou mais episódios de clínicos de trombose arterial, venosa, ou pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão, E
- b. Trombose confirmada por imagem ou doppler ou histopatologia, com exceção de trombose superficial, E
- c. Para confirmação histológica, a trombose deve estar presente sem significativa evidência de inflamação na parede do vaso.

2. Morbidade Gestacional:

- a. Uma ou mais perdas inexplicadas de feto morfollogicamente normal com 10 semanas ou mais de gestação, com morfologia fetal normal documentada em ultrassom ou por exame direto do feto, OU
- b. Um ou mais nascimentos prematuros de neonato morfollogicamente normal com 34 semanas ou menos de gestação, devido a pré-eclâmpsia grave ou grave insuficiência placentária, OU
- c. Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados antes de 10 semanas de gestação, sem anormalidade anatômica materna ou hormonal e alterações cromossômicas maternas ou paternas excluídas.

Critérios laboratoriais:

- a. Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM no plasma presente em médio ou alto título, em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 6 semanas, por teste Elisa padronizado, OU
 - b. Presença de anticoagulante lúpico, em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 6 semanas, detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.
-

Ilustração 3 - Quadro de Critérios Classificatórios da SAF* de acordo com *Revised Classification Criteria for antiphospholipid syndrome*

3.6 ATIVIDADE DE DOENÇA

O LES é uma doença multisistêmica caracterizada por períodos de atividade e remissão. Entre os índices validados para avaliação de atividade de doença está o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). Consiste em 24 itens, com pontuações diferentes, baseado em presença ou ausência do item avaliado no dia da visita ou nos 10 dias precedentes, com o score máximo de 105 (Ilustração 4). Escores superiores a 8 indicam doença ativa e variação de 3 pontos entre uma visita e outra significa ativação de doença. Mais recentemente autores consideram atividade leve a moderada de doença SLEDAI ≥ 4 e atividade grave SLEDAI ≥ 12 . É um índice que foi adaptado para diversos países e rotinas clínicas (HAQ; ISENBERG, 2002; BERTSIAS et al., 2008).

Descrição	Definição	Pontuação
Convulsão	Instalação recente, excluindo causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas.	8
Psicose	Alteração da função renal normal, devido a alterações graves da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerências, associações livres, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento marcadamente ilógico, pensamento bizarro ou desorganizado ou catatônico. Excluir uremia, causas farmacológicas/drogas.	8
Síndrome organo-cerebral	Função mental alterada, com alteração da orientação, memória ou outra função intelectual com rápida instalação e flutuação dos achados clínicos, incluindo obnubilação da consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente envolvente, mais pelo menos duas das seguintes: distúrbios da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou decréscimo da capacidade psicomotora. Excluir causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas.	8
Distúrbios visuais	Alteração da retina ligada ao LES, incluindo corpos coróides, hemorragias retinianas, exsudato seroso ou hemorragia no coróide ou neurite óptica. Excluir hipertensão arterial, causa infecciosa ou causada por drogas.	8
Distúrbios dos pares cranianos	Instalação recente de neuropatia sensitiva ou motora atingindo os pares cranianos	8
Cefaleia lúpica	Cefaleia intensa, persistente; pode ser tipo migranoso mas deve ser resistente à terapêutica narcótica.	8
Acidente vascular cerebral	Instalação recente de acidente vascular cerebral. Excluir arteriosclerose.	8
Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infarto periungueal, hemorragia sub-ungueal, ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite.	8
Artrite	Mais de duas articulações com dor ou sinais inflamatórios.	4
Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal, associado com elevação de CK/aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite	4
Cilindros urinários	Cilindros hemáticos ou granulosos.	4
Hematúria	>5 células por campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.	4
Proteinúria	>0,5g/24hs. Instalação recente ou aumento >0.5g/24hs.	4
Piúria	>5 leucócitos por campo. Excluir infecção.	4
Novo rash	Instalação recente ou recorrência de rash tipo inflamatório.	2
Alopecia	Instalação recente ou recorrente de perda anormal difusa ou localizada do cabelo.	2
Ulcerações nasais	Instalação recente ou recorrência de ulcerações nasais.	2
Pleurite	Dor torácica pleurítica, com atrito pleural, derrame ou espessamento pleural.	2
Pericardite	Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguinte: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma.	2
Hipocomplementemia.	C3, C4, ou CH50 abaixo dos valores de referência.	2
Aumento do anti-DNA	>25% no ligado pelo ensaio de Farr ou acima dos valores de referência.	2
Trombocitopenia	<100000 plaquetas/mm ³	1
Leucopenia	<3000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas.	1
Febre	>38°C. Excluir causas infecciosas.	1
		Score SLEDAI total (1-105)

Ilustração 4 - Quadro de Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI

Outros índices utilizados são ECLAM (*European Community Lupus Activity Measure*), LAI (*Lupus Activity Index*), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) e BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) (FREIRE; SOLTO; CICONELLI, 2011 e HAQ; ISENBERG, 2002).

3.7 TRATAMENTO

Para tratamento dos sintomas constitucionais como fadiga, artralgias, febre, perda ponderal e linfonodomegalias, anti-inflamatórios não hormonais (AINE), baixas doses de corticosteroides e hidroxicloroquina estão indicados. Para poliartrite não erosiva são recomendadas baixas doses de corticosteroides e hidroxicloroquina, podendo ser adicionado metotrexate (MUANGCHA et al., 2015; TUNNICLIFFE et al., 2015).

O tratamento das lesões cutâneas vai depender da extensão das lesões e da gravidade das manifestações extra-cutâneas. Considerando que a radiação ultravioleta é a principal causadora de fotossensibilidade e desencadeante de lesões cutâneas, o filtro solar está sempre indicado. Corticosteroides tópicos são recomendados para lesões cutâneas localizadas. As medicações sistêmicas utilizadas são hidroxicloroquina, metotrexate, azatioprina, dapsona, clofazimina ou talidomida (BORBA et al., 2008).

Os quadros de serosite refratários aos AINE são tratados com corticosteroides, em doses variáveis dependendo da gravidade, associado à hidroxicloroquina, metotrexate, azatioprina ou micofenolato mofetil nos casos graves ou recidivantes. A trombocitopenia pode responder a altas doses de corticosteroide (1mg/kg/dia) e hidroxicloroquina, e nos casos graves azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida endovenosa, rituximabe, imunoglobulina ou esplenectomia são indicados (MUANGCHAN et al., 2015).

Segundo os *guidelines* do ACR e EULAR para o tratamento de nefrite lúpica estão indicados na indução de tratamento o micofenolato mofetil ou a ciclofosfamida, associados a corticosteroide. A azatioprina é uma alternativa ao tratamento naqueles pacientes sem fatores de mau prognóstico ou quando as outras medicações estão contraindicadas, não toleradas ou indisponíveis. A azatioprina está melhor indicada como terapia de manutenção de tratamento. Nos casos refratários ao micofenolato mofetil e à ciclofosfamida o uso de rituximabe é recomendado (HAHN et al., 2012; BERTSIAS et al., 2012; ROVIN et al., 2012).

O acometimento neuropsiquiátrico inclui uma ampla variedade de apresentações. Casos mais graves como estado confusional agudo, distúrbios de movimento, mielite, neuropatia periférica e psicose devem ser tratados com altas doses de corticosteroide e ciclofosfamida endovenosa. Rituximabe,

imunoglobulina e plasmaferese são usados nos casos refratários. Anticoagulação é necessária nos casos de associação com SAF (TUNNICLIFFE et al., 2015).

É importante ressaltar que a hidroxicloroquina está indicada em todos os casos de LES, pois além de seu efeito direto como tratamento, também reduz a chance de novos *flares* (surto de atividade de doença), atua como poupador de corticosteroide, melhora o perfil lipídico e reduz risco de trombose. Deve-se ter acompanhamento regular com Oftalmologista devido ao risco de retinopatia (BORBA et al., 2008; WOLFE; MARMOR, 2010).

Estudos mais recentes tem demonstrado que o belimumabe, um anticorpo monoclonal anti-Blys (citocina que proporciona sinais de maturação e sobrevivência para células B), é efetivo no controle de atividade de doença e como poupador de corticosteroide. É recomendado nos casos de LES não grave (sem acometimento renal ou neuropsiquiátrico) ativo e com dificuldade de redução de corticosteroides (NAVARRA et al., 2011; SCHEINBERG et al., 2016).

3.8 FERTILIDADE E ACONSELHAMENTO

O LES tem maior prevalência em mulheres, a maioria em idade reprodutiva. A fertilidade não é afetada diretamente pela doença, portanto, a gravidez não somente é possível como frequente. Cabe ressaltar que a fertilidade pode ser alterada por medicamentos. O corticosteroide pode levar a irregularidade menstrual e ciclos anovulatórios. A ciclofosfamida pode levar a falência ovariana precoce, efeito que depende da idade da paciente ao início da terapia; segundo Boumpas et al. (1993) pacientes com mais de 25 anos apresenta maior risco, e depende também da dose cumulativa. (OSTENSEN et al., 2011; GAYED; GORDON, 2007)

É necessário que as pacientes lúpicas tenham conhecimento que sua fertilidade não é afetada pelo LES e devem estar cientes dos riscos materno-fetais durante a gestação. É importante que as pacientes em idade reprodutiva sejam aconselhadas pelo seu médico e que decidam pela gravidez com planejamento. Algumas medicações por seu potencial efeito tóxico precisarão ser descontinuadas durante a gestação, algumas vezes substituídas por outras mais seguras para o feto. Portanto, salvo outras contraindicações, o melhor momento para a gravidez é quando a paciente encontra-se com a doença controlada por pelo menos seis meses. Gestações em pacientes com LES são na maioria das vezes bem sucedidas quando planejadas e monitoradas (KAVANAUGH et al., 2015; OSTENSEN et al., 2011; RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009).

3.9 ATIVIDADE DE DOENÇA NA GESTAÇÃO

Estrogênios séricos em concentrações fisiológicas são geralmente implicados na maturação de células Th0 em células Th1. Em concentrações farmacológicas e níveis altos típicos de gravidez apoiam principalmente a maturação de células Th0 em células do tipo Th2. Portanto, doenças como a artrite reumatoide, classicamente Th1, são atenuadas, ao passo que doenças classicamente Th2, tais como LES, tendem a ser ativadas. Sugere-se que este mecanismo explique em parte o comportamento da atividade em doenças reumatológicas autoimunes distintas. (OSTENSEN et al., 2011). Com base neste mecanismo, há aumento de citocinas Th2 como a IL-10, que desempenham papel na patogênese do LES e indução de ativação de doença (DORIA et al., 2004).

O risco de atividade de doença durante a gestação em pacientes com LES foi estimado em 13 a 60% e correlaciona-se com maior risco de complicações materno-fetais. Dificuldade nesta estimativa ocorre porque diversas alterações decorrentes da gravidez, fisiológicas ou não, mimetizam atividade de doença. Os índices de atividade aumentam quando a gravidez ocorre na vigência de doença ativa ou histórico de nefrite. O histórico de nefrite, especialmente quando há algum grau de disfunção renal, aumenta o risco de morbidade gestacional e também deterioração renal uma vez que a gravidez acrescenta estresse significativo ao rim da paciente. Títulos elevados de anti-DNA e consumo de complemento correlacionam-se com atividade de doença e maior risco para a gestação. A suspensão dos medicamentos usados antes da gravidez também pode estar correlacionada com maior atividade de doença durante a gestação. Na maioria das vezes a atividade é leve e responde a hidroxiclороquina e baixas doses de corticosteroides (SAMMARITANO, 2013; GAYED; GORDON, 2007; KLUMB et al., 2005).

Algumas alterações são fisiológicas na gravidez, e podem confundir com atividade de doença do LES, entre elas:

- Artralgias são comuns e edema de membros inferiores ocorre com frequência no 3º trimestre (associado à compressão uterina sobre a veia cava e ao estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela ação do estrogênio) (ANDREOLI et al., 2012; HEIDEMANN; MCCLURE, 2003).
- Anemia ocorre frequentemente devido ao aumento da volemia e maior demanda de ferro, mas a hemoglobina não deve ser inferior a 10g/dl (SOUZA; BATISTA FILHO; FERREIRA, 2002).

- Leucocitose pode ocorrer, provavelmente devido ao aumento das concentrações séricas de corticosteroides (SOUZA; BATISTA FILHO; FERREIRA, 2002).
- Plaquetopenia é incomum e discreta, com mecanismo não bem conhecido (SOUZA; BATISTA FILHO; FERREIRA, 2002).
- Discreta proteinúria também pode ser verificada, pois a reabsorção tubular de proteínas está diminuída durante a gestação (ANDREOLI et al., 2012).
- Há tendência ao aumento do complemento, portanto, deve-se considerar a variação dos níveis, mesmo que valor absoluto normal (SAMMARITANO, 2013).

3.10 COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS

3.10.1 Gestação de alto risco em LES

O risco de complicações maternas no LES é maior do que em gestantes saudáveis, mesmo quando ajustado para a idade. Há maior risco de hipertensão, pré-eclâmpsia, danos em órgãos relacionados à atividade de doença ou hipertensão, trombozes e maior taxa de cesarianas. O risco de morte materna é estimado em 20 vezes mais em relação à população geral (ANDREOLI, 2012; CLOWSE et al., 2008).

Segundo Ruiz-Irastorza e Khamashta (2009), são considerados como gestação de alto risco para pacientes com LES: histórico obstétrico desfavorável, LES ativo, nefrite lúpica, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, doença intersticial pulmonar, uso de altas doses de corticosteroides durante a gestação, presença de anticorpos AFL, presença de anti-Ro/La, múltiplas gestações prévias e idade maior que 40 anos.

São consideradas contraindicações à gestação, segundo Ruiz-Irastorza e Khamashta (2009):

- Hipertensão pulmonar grave (pressão arterial pulmonar estimada > 50mmHg ou sintomáticos) – mortalidade de 30%;
- Doença intersticial pulmonar grave (capacidade vital forçada (CVF) < 1L);
- Insuficiência cardíaca;

- Insuficiência renal crônica (creatinina > 2,8mg/dl);
- Histórico de pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) apesar de terapia com aspirina e heparina;
- Acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses;
- LES ativo grave dentro dos 6 meses anteriores.

3.10.2 Hipertensão

A hipertensão durante a gestação está associada a altas taxas de eventos adversos. A pré-eclâmpsia ocorre em 22,5% das gestantes lúpicas, sendo que na população geral esse índice é de 7,6%. É mais comum nas pacientes com histórico de nefrite lúpica, uso de corticosteroides e histórico de hipertensão gestacional prévia. A presença de anticorpos AFL é fator preditivo para pré-eclâmpsia (GAYED; GORDON, 2007; RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009).

A pré-eclâmpsia é definida como pressão arterial sistólica (PS) ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PD) ≥ 90 mmHg acompanhada de proteinúria >300 mg/24hs, hiperuricemia e edema, em gestação com mais de 20 semanas. Quando associado à crise convulsiva é chamada de eclâmpsia. A síndrome HELLP pode estar associada à pré-eclâmpsia em 10 a 20% dos casos, quadro bastante grave, podendo evoluir para hematoma hepático, coagulação intravascular disseminada e descolamento prematuro de placenta, com a paciente geralmente apresentando-se com náuseas, vômitos e dor abdominal. A conduta nestes casos é a cesariana imediata (STEEGERS et al., 2010; GAYED; GORDON, 2007).

É muito difícil diferenciar nefrite lúpica de pré-eclâmpsia e ambas podem se sobrepor. O lúpus renal caracteriza-se por proteinúria >500 mg/24hs, hematúria, cilindros hemáticos, dismorfismo eritrocitário e hipertensão. Aumento dos títulos de anti-DNA e consumo de complemento associam-se com nefrite ativa. Os achados que apoiam o diagnóstico de nefrite lúpica são a elevação do anti-DNA e presença de hematúria/dismorfismo eritrocitário/cilindros hemáticos. O complemento não é necessariamente útil, pois pode aumentar na gravidez normal e diminuir na pré-eclâmpsia (GAYED; GORDON, 2007; SAMMARITANO, 2013).

3.10.3 Complicações fetais

O LES associa-se com maior risco de perdas gestacionais. Estima-se uma taxa de 20% de perdas gestacionais em pacientes lúpicas. Estão associados fatores como atividade de doença, presença de anticorpos AFL e hipertensão (ANDREOLI et al., 2012; YAN YUEN et al., 2008).

A taxa de parto prematuro, definido como parto que ocorre com menos de 37 semanas de gestação, está aumentada no LES e seu valor é em torno de 23-28%. O nascimento prematuro é geralmente espontâneo por ruptura prematura de membrana, mas pode também ser induzido para proteger a vida da mãe e do feto, como nos casos de sofrimento fetal ou pré-eclâmpsia. Atividade de doença e presença de anticorpos AFL são também fatores de risco para parto prematuro. (ANDREOLI et al., 2012; CLOWSE et al., 2013).

Em relação ao nascimento de neonatos com baixo peso (<2500g) e pequenos para a idade gestacional (abaixo do percentil 10), tais condições são mais comuns em gestações com LES, com sua prevalência variando de 6-35%. A insuficiência placentária, frequente nas gestações de lúpicas, leva a uma restrição do crescimento intrauterino (RCIU) em 5-23% dos casos. A hipertensão também associa-se a RCIU (ANDREOLI et al., 2012; CHING SOH; NELSON-PIERCY, 2015).

3.10.4 Lupus Neonatal

O lúpus neonatal ocorre pela passagem transplacentária de anticorpos maternos (IgG) anti-Ro e/ou anti-La. A presença de anticorpos anti-Ro ou anti-La correlaciona-se com incidência de 1-2% de bloqueio cardíaco congênito (BCC), este risco aumenta para 25% quando histórico de lúpus neonatal em gestação prévia. A incidência de lúpus neonatal cutâneo é de 34% na presença destes anticorpos (CARVALHO; VIANA; CRUZ, 2005).

O lúpus neonatal pode se apresentar no recém-nato como uma síndrome transitória caracterizada principalmente por erupção cutânea típica, que se resolve espontaneamente em aproximadamente 6 meses após o nascimento. São caracterizadas como placas eritemato-descamativas anulares ou policíclicas, fotossensíveis que lembram o lúpus subagudo. Podem ocorrer eventuais manifestações hepáticas e hematológicas (citopenias) (CARVALHO; VIANA; CRUZ, 2005).

O BCC ocorre pela passagem transplacentária de IgG materna contra ribonucleoproteínas Ro e La dos cardiomiócitos fetais, levando a uma reação inflamatória e fibrose do nodo atrioventricular. Ocorre entre 18 e 24 semanas, sendo rara após 30 semanas. O diagnóstico é por ecocardiograma fetal. A monitorização cardíaca fetal deve ser realizada em gestantes anti-Ro/La positivo com ecocardiogramas semanais entre 16 e 24 semanas de gestação e

quinzenalmente após 24 semanas até o nascimento. O tratamento é realizado com dexametasona ou betametasona (corticosteroides fluorados que atravessam barreira transplacentária) e por vezes marcapasso intrauterino. A mortalidade fetal é de 15-31%. O uso de imunoglobulina como terapia profilática é controverso, sendo justificada nas gestantes com histórico de lúpus neonatal em gestação prévia, por apresentarem maior risco de desenvolvimento de BCC (CARVALHO; VIANA; CRUZ, 2005; PISONI; BRUCATO; RAFFATTI, 2010).

3.11 MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO

Muitos medicamentos usados no tratamento das pacientes antes da concepção devem ser descontinuados pelo risco teratogênico e substituídos sempre que necessário por medicações mais seguras, mas capazes de manter a doença autoimune materna controlada.

Os medicamentos são classificados pelo *Federal Drug e Foods Administration* (FDA) em classes (A, B, C, D e X) de acordo com o grau de risco à gestação (KIM; HERNANDEZ-DIAZ, 2014).

- Classe A: estudos controlados em humanos não mostraram risco para o feto.
- Classe B: estudos em animais não mostraram risco, mas não há estudos controlados em humanos.
- Classe C: estudos em animais mostraram risco, mas não há estudos controlados em humanos.
- Classe D: há evidências de risco fetal, mas os benefícios superam os riscos.
- Classe X: há evidências de risco e os riscos claramente superam os benefícios.

Embora os AINE não sejam teratogênicos, devem ser evitados no terceiro trimestre devido ao risco de levarem ao fechamento prematuro do ducto arterioso e consequente hipertensão pulmonar fetal (ANDREOLI et al., 2012).

Baixas doses de corticosteroides também são recomendadas para tratamento de atividade de doença. Doses maiores e até mesmo pulsoterapia com metilprednisolona podem ser necessárias em manifestações mais graves, porém, doses de prednisona maiores do que 10mg/dia estão associadas com aumento do risco de hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional,

infecções e de possível descolamento prematuro de placenta (GAYED; GORDON, 2007).

Embora classificada como classe C, a hidroxicloroquina é uma medicação segura na gestação, salvo quando há contraindicação seu uso é sempre recomendado, pois diversos estudos mostraram que, assim como em não gestantes, reduz o risco de a doença entrar em atividade, reduz risco de trombose e tem efeito terapêutico principalmente nas lesões cutâneas e no quadro articular (CLOWSE et al., 2006b; RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009).

A sulfassalazina, classe B, também é uma medicação segura na gestação, indicada para acometimento articular, mas com baixa eficácia. É prudente associar o uso de folato para minimizar os riscos de defeitos no tubo neural (SAMMARITANO, 2013).

Embora classe D, a azatioprina é usada frequentemente na prática clínica e tem se mostrado segura, sendo indicada em manifestações graves de doença (SAMMARITANO, 2013).

A ciclofosfamida, classe D, deve ser evitada durante a gestação, pois se relaciona com múltiplas anomalias fetais e abortos. O uso deve ser considerado somente em casos em que haja risco de vida para a mãe (LEVY, 2005).

Classe D, o micofenolato mofetil está associado a risco de anormalidades congênitas, especialmente dismorfologia facial, devendo ser suspenso pelo menos seis semanas antes da gravidez (ANDREOLI et al., 2012).

O metotrexate, classe X, é teratogênico e reconhecido quanto ao risco da clássica síndrome fetal aminopterina. Deve ser suspenso por pelo menos três meses antes da gestação (ANDREOLI et al., 2012).

Estudos em animais demonstraram que a leflunomida é embriotóxica e teratogênica. Foram verificadas malformações craniofaciais, do esqueleto axial, coração e vasos. Estudos em humanos, baseados em mulheres que engravidaram inadvertidamente durante o uso de leflunomida, não confirmaram este dado, porém, ainda há pouca literatura a respeito. É considerada classe X para gestação. É recomendado que a medicação seja suspensa aproximadamente dois anos antes da gravidez, quando suas concentrações séricas estão suficientemente baixas, ou, no caso de gravidez não programada durante seu uso, está indicado *washout* com colestiramina até que as concentrações de leflunomida estejam abaixo de 0.02µg/ml (CASSINA et al., 2012).

A Talidomida, classe X, tem relatos de diversos casos de malformações congênitas em humanos (LEVY, 2005).

O rituximabe é considerado classe C e sua prescrição não é recomendada durante a gestação. Estudos descreveram casos de citopenia neonatal transitória e depleção de células B no neonato. Quanto ao belimumabe, estudos em animais demonstraram uma redução na densidade de linfócitos B, semelhante ao efeito do rituximabe (VINET et al., 2009; KIM; HERNANDEZ-DIAZ, 2014; CHING SOH; NELSON-PIERCY, 2015).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, observacional, transversal e parte retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Apêndice 1 e 2) para avaliação de gestantes com LES.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Participaram do estudo gestantes portadoras de LES, atendidas no ambulatório de Pré-natal de Alto Risco do Hospital de Clínicas da UFPR. As gestantes eram provenientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR ou encaminhadas ao pré-natal pela Unidade Básica de Saúde.

O período de inclusão e avaliação das pacientes foi de março de 2012 a novembro de 2015.

Foi obtido das gestantes, previamente à sua inclusão no estudo, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR, com autorização para participação das gestantes no estudo (Apêndice 3).

4.2.1 Critérios de inclusão

A admissão das gestantes no estudo respeitou os seguintes critérios de inclusão:

- a) Acompanhamento no ambulatório de Pré-natal de Alto Risco do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR;
- b) Diagnóstico de LES de acordo com os critérios classificatórios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR - *American College of Rheumatology*);
- c) Idade igual ou superior a 18 anos.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram consideradas inelegíveis para o estudo:

- a) Gestantes com lúpus cutâneo discoide (lúpus cutâneo localizado);
- b) Gestantes com suspeita de LES, mas que não preencheram os critérios diagnósticos pelo ACR;
- c) Gestantes que não completaram o estudo até o parto;
- d) Gestação gemelar.

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

4.3.1 Avaliação inicial

Inicialmente foram avaliadas 34 gestantes para inclusão no estudo, deste total, quatro gestantes foram excluídas: três não preenchiam os critérios ACR para diagnóstico e uma apresentava diagnóstico de lúpus discoide (Ilustração 5). As 30 gestantes restantes foram incluídas no estudo e não houve gestante, que, após inclusão, fossem excluídas do estudo.

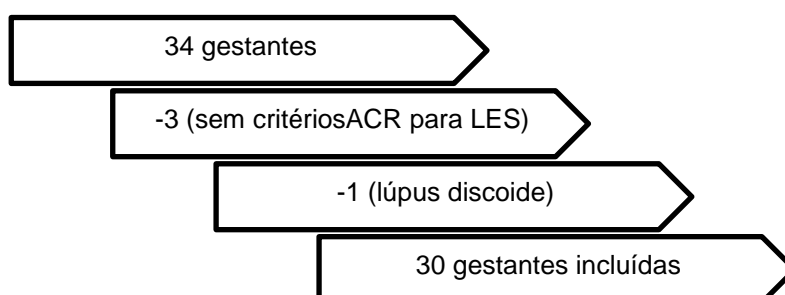


Ilustração 5- Figura da seleção dos pacientes no estudo

4.3.2 Levantamento de dados

Os dados foram coletados através de consulta médica no ambulatório de Pré-natal de Alto Risco do Hospital de Clínicas da UFPR. As gestantes foram avaliadas pelo Obstetra e pelo Reumatologista, seguindo a rotina de atendimento do ambulatório. Os dados foram coletados através de formulário específico (Apêndice 4).

Nas primeiras consultas os dados de histórico clínico e medicamentoso foram preenchidos através de revisão de prontuário quando as gestantes já eram pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Para as gestantes encaminhadas pela Unidade Básica de Saúde estes

dados foram coletados através de anamnese. Algumas pacientes tiveram o diagnóstico de LES durante a gestação em estudo. O histórico obstétrico foi coletado através de revisão de prontuário do Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR quando havia registro prévio, ou por meio de anamnese e Carteirinha da Gestante quando a paciente havia sido atendida em outro local.

Nas consultas subsequentes eram avaliadas queixas clínicas e intercorrências, realizado exame físico e avaliados exames laboratoriais quando indicados. Baseado nestes dados eram avaliados o índice de atividade de doença e as complicações materno-fetais. O índice de atividade de doença utilizado foi o SLEDAI (Ilustração 4).

Os dados do parto e avaliação do neonato foram coletados através de revisão do prontuário de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR. Nos casos em que a paciente era atendida durante o parto em outro local foi realizado contato telefônico com a paciente para coleta dos dados.

Os dados das gestantes na fase retrospectiva do estudo (março 2012 a setembro 2013), totalizando seis gestantes, foram coletados todos através de revisão do prontuário médico do Hospital de Clínicas da UFPR.

Com base nesta avaliação do período gestacional e parto foi elaborada uma planilha contendo os seguintes dados (Apêndice 5):

- a) Idade (em anos);
- b) Tempo de doença a partir do diagnóstico (em anos);
- c) Presença de SAF associada;
- d) Manifestações clínicas prévias à gestação, caracterizando o tipo de acometimento pelo LES;
- e) Medicamentos prévios e durante a gestação;
- f) Laboratório prévio (quando presente) e durante a gestação (incluindo avaliação de hemograma, parcial de urina, função renal, provas de atividade inflamatória, complemento, FAN, fator reumatoide e anticorpos: anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-DNA, anticoagulante lúpico e anticardiolipina);
- g) Atividade de doença prévia e durante a gestação;
- h) Doenças associadas (hipertensão arterial (HAS), diabetes *mellitus* (DM), hiper ou hipotireoidismo e outras);
- i) Histórico obstétrico (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, DM gestacional, perdas gestacionais, óbito neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer, RCIU e lúpus neonatal);

j) Complicações materno-fetais da gestação em estudo (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, DM gestacional, óbito materno, perdas gestacionais, óbito neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer, RCIU e lúpus neonatal).

4.3.3 Análise dados

Os dados obtidos no estudo foram tabelados utilizando-se uma planilha do software Microsoft Excel 2010®. A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Para variáveis qualitativas foram apresentadas frequências e percentuais.

Para a comparação de dois grupos em relação à idade foi considerado o teste t de Student para amostras independentes. A avaliação da associação de duas variáveis qualitativas foi feita usando-se o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Devido ao pequeno número amostral não foi possível a realização de análise multivariada.

Para idade, testou-se a hipótese nula de que as médias de idade são iguais para gestantes que têm a complicação materno-fetal específica estudada e gestantes que não têm, versus a hipótese alternativa de médias diferentes.

Para cada uma das variáveis qualitativas analisadas, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter a complicação materno-fetal específica é igual para as duas classificações da variável, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes.

A análise dos dados foi realizada com base em uma amostra de 30 gestantes.

5 RESULTADOS

5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS GERAIS DA AMOSTRA

5.1.1 Idade e tempo de doença

A idade média das gestantes quando incluídas no estudo foi de 29,4 anos. Destas, cinco tinham idade ≥ 35 anos (duas pacientes tinham 35 anos, uma paciente 36 anos, uma paciente 38 anos e uma paciente 41 anos), somente as gestantes com idade de 36 e 38 anos tiveram alguma complicação materno-fetal (ilustração 6).

A média de tempo de doença foi de 5,7 anos. Duas pacientes foram diagnosticadas com LES durante a gestação em estudo, sendo uma destas com manifestação articular e hematológica (plaquetopenia) e a outra com fenômeno de Raynaud, acometimento cutâneo, articular e hematológico (anemia) (Tabela 1).

Tabela 1 - Idade e tempo de doença

	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Idade(anos)	30	29,4	29,5	19,0	41,0	5,2
Tempo de doença(anos)	30	5,7	5,0	0,0	17,0	4,1

5.1.2 Manifestações clínicas

As pacientes foram classificadas segundo manifestações clínicas presentes no diagnóstico ou durante a evolução, não necessariamente presentes durante a gestação (Tabela 2). No item atividade de doença será detalhada qual manifestação clínica estava presente durante a gestação, caracterizando o tipo de atividade de doença. A maioria apresentava manifestação cutânea e articular, manifestação renal também foi um dado relevante. Algumas pacientes apresentavam mais de uma manifestação clínica.

Tabela 2 - Manifestações clínicas

Manifestações clínicas	Percentagem
Articular	70,0%
Cutânea	66,7%
Renal	46,7%
Fenômeno de Raynaud	23,3%
Anemia	23,3%
Serosite	13,3%
Trombose venosa	13,3%
Leucopenia	10,0%
Plaquetopenia	10,0%
Febre	6,7%
Neuropsiquiátrica	6,7%
Vasculite	6,7%
Uveíte	3,3%
Pulmonar	0,0%
Cardíaca	0,0%
Trombose arterial	0,0%

5.1.3 Medicamentos em uso na concepção

Foi questionado sobre quais medicações as pacientes estavam em uso quando da concepção (Tabela 3). Algumas estavam em uso de mais de uma medicação. Nenhuma paciente estava em uso de dapsona, talidomida, rituximabe, belimumabe, imunoglobulina ou anticoagulantes orais, que são medicamentos usados para tratamento em alguns casos de LES.

Tabela 3 - Medicamentos em uso na concepção

Medicamentos na concepção	Percentagem
Hidroxicloroquina	63,3%
Corticosteroides	43,3%
Metotrexate	6,7%
Azatioprina	6,7%
Micofenolato mofetil	6,7%
Ciclofosfamida	3,3%
Ciclosporina	3,3%
Outros*	16,6%

*bisfosfonatos, losartana, sinvastatina, levotiroxina, fluoxetina, omeprazol, rivaroxabana

5.1.4 Medicamentos em uso durante a gestação

As medicações mantidas ou iniciadas durante a gestação em estudo foram descritas na Tabela 4. Algumas gestantes faziam uso de mais de uma medicação.

Hidroxicloroquina foi recomendada para todas as gestantes, porém, algumas optaram por não usar por receio, embora esclarecidas da indicação, outras não usaram por orientação de médico de outros serviços no qual também acompanhavam.

Quanto ao uso de corticosteroides, das 56,7% gestantes que fizeram uso, 33,3% usaram doses $\leq 10\text{mg}$, 10% entre 10 e 20mg e 13,3% doses $> 20\text{mg}$.

Ciclofosfamida somente foi prescrita após a interrupção de uma gestação de alto risco para óbito materno e fetal.

Tabela 4 - Medicamentos durante gestação

Medicamentos na gestação	Percentagem
Hidroxicloroquina	80,0%
Corticosteroides	56,7%
Ácido acetilsalicílico	50,0%
Enoxaparina	33,3%
Azatioprina	3,3%
Pulsoterapia com metilprednisolona	3,3%
Outros*	16,6%

*metildopa, propranolol, pindolol, nifedipina, furosemida, hidralazina, levotiroxina, paracetamol, codeína, fluoxetina

5.1.5 Laboratório

Quanto ao laboratório, destacamos os anticorpos anti-Ro e anti-La conhecidos por sua associação com lúpus neonatal e os anticorpos antifosfolípides (anticardiolipina IgM e IgG e anticoagulante lúpico) relacionados com risco de trombose materna, perdas gestacionais, prematuridade e com critérios laboratoriais de SAF (Tabela 5). O anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I não foi dosado por não fazer parte da rotina do ambulatório. Das 30 gestantes, duas tinham diagnóstico concomitante de SAF e uma preencheu critérios para SAF na gestação em estudo.

Tabela 5 - Anticorpos

Anticorpos	Percentagem
Anti-Ro	40,0%
Anticorpos antifosfolípides (total)*	23,3%
Anticoagulante lúpico	13,3%
Anti-La	10,0%
Anticardiolipina IgM	10,0%
Anticardiolipina IgG	10,0%

*anticardiolipina IgM e/ou anticardiolipina IgG e/ou anticoagulante lúpico

5.1.6 Atividade de doença do LES

Das gestantes analisadas, 13,3% apresentavam atividade de doença do LES antes da gravidez e 26,7% apresentaram atividade durante a gestação. A Tabela 6 detalha a percentagem dos tipos de atividade de doença apresentados durante a gestação das pacientes estudadas. Nenhuma paciente apresentou atividade serosa, pulmonar, cardíaca, neuropsiquiátrica ou vasculite durante a gestação.

Tabela 6 - Tipos de atividade de doença do LES

Atividade de doença durante gestação	Percentagem
Renal	13,3%
Cutânea	10,0%
Articular	10,0%
Hematológica	10,0%

A média de SLEDAI para as gestantes que apresentaram complicação foi de 3,785 e a média das que não apresentaram complicações durante a gestação, que foi de 0,875. A frequência de gestantes com relação aos respectivos índices encontrados está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 - SLEDAI

SLEDAI*	Com complicação (frequência)	Sem complicação (frequência)
0	6	12
2	2	1
3	0	1
4	1	1
5	0	1
7	1	0
8	1	0
10	3	0
Total	14	16

*SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

5.1.7 Comorbidades

A Tabela 8 mostra a percentagem de gestantes com HAS, hipotireoidismo ou DM, já diagnosticados anteriormente à gestação. Nenhum caso de hipotireoidismo ocorreu na amostra estudada.

Tabela 8 - Comorbidades

Comorbidades	Percentagem
HAS*	26,7%
Hipotireoidismo	13,3%
DM*	0,0%

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabetes mellitus

5.1.8 Histórico obstétrico

Das 30 gestantes do estudo, seis eram primigestas. Verificou-se que 50% de todas as pacientes do estudo tinham histórico de complicação obstétrica materna e/ou fetal. Destas, 23,3% tinham histórico de complicações obstétricas maternas (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP) e 36,7% de complicações obstétricas fetais (perdas gestacionais e prematuridade). A percentagem de pacientes de acordo com o histórico obstétrico está apresentada na Tabela 9.

Tabela 9 - Histórico obstétrico

Histórico obstétrico	Percentagem
Perdas gestacionais	30,0%
Hipertensão gestacional	23,3%
Pré-eclâmpsia	10,0%
Eclâmpsia	6,7%
Síndrome HELLP*	6,7%
Prematuridade	6,7%
Baixo peso ao nascer	0,0%
Óbito neonatal	0,0%
RCIU*	0,0%
Lúpus neonatal	0,0%

*HELLP=Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets; RCIU=retardo de crescimento intrauterino

5.1.9 Idade gestacional no parto e peso ao nascer

A Tabela 10 mostra os dados do parto quanto à idade gestacional e peso ao nascer.

Tabela 10 - Idade gestacional no parto e peso ao nascer

	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
IG parto (semanas)	26*	37,7	38,6	26,3	40,9	3,3
Peso ao nascer (g)	26*	2761,9	2942,5	560,0	3980,0	950,0

*Excluídos os casos de perda gestacional

Do total de partos do estudo, 53,3% foram cesáreas. Das pacientes que apresentaram complicações no estudo (hipertensivas, RCIU, prematuridade e baixo peso ao nascer), excluindo perdas gestacionais, 90% tiveram parto cesárea.

5.1.10 Complicações materno-fetais na gestação em estudo

Desde a primeira consulta de pré-natal até o parto foram descritas as complicações materno-fetais encontradas no presente estudo. No total, 14 gestantes (46,7%) apresentaram complicações maternas e/ou fetais. As percentagens de cada complicação estão demonstradas na Tabela 11. Nenhum caso de eclampsia, síndrome HELLP, diabetes gestacional, óbito materno ou lúpus neonatal foi verificado no presente estudo.

Tabela 11 - Complicações materno-fetais na gestação em estudo

Complicações materno-fetais	Percentagem
Hipertensão gestacional	23,3%
Prematuro	23,3%
RCIU*	20,0%
Baixo peso ao nascer	20,0%
Pré-eclâmpsia	16,7%
Perdas gestacionais	13,3%
Óbito neonatal	3,3%

*RCIU=retardo de crescimento intrauterino

5.2 AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS ÀS COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS

Para cada complicação materno-fetal verificada no estudo foram avaliadas as associações com os seguintes fatores: idade, HAS, hipotireoidismo, histórico de complicação obstétrica prévia, LES grave, atividade de doença dos LES preconcepção, atividade de doença do LES durante a gestação, uso de prednisona >10mg/dia durante a gestação, presença de anticorpos AFL ou diagnóstico concomitante de SAF. Entende-se com lúpus grave o histórico ou manifestação atual renal ou neuropsiquiátrico. Complicação obstétrica prévia inclui a presença de um ou mais dos seguintes desfechos: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, perda gestacional, RCIU, prematuridade, baixo peso ao nascer ou óbito neonatal.

5.2.1 Avaliação de fatores associados à hipertensão gestacional atual

Entre todos os fatores avaliados no estudo, nenhum apresentou associação estatisticamente significativa com hipertensão gestacional. Destaca-se que a média de idade entre as pacientes que apresentaram hipertensão gestacional em relação às que não apresentaram não teve relevância estatística, portanto, não considerado fator confundidor (Tabela 12).

Tabela 12 - Fatores relacionados à hipertensão gestacional

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Idade	0,780
HAS*	1,000
Hipotireoidismo	1,000
Complicação obstétrica prévia	0,390
LES* grave	1,000
Atividade preconcepção**	0,225
Atividade na gestação**	0,345
Prednisona >10mg/dia	0,122
Anticorpos AFL*	0,306
SAF*	0,418

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.2.2 Avaliação de fatores associados à pré-eclâmpsia

Quando à pré-eclâmpsia também não houve associação estatisticamente significativa com os fatores avaliados (Tabela 13).

Tabela 13 - Fatores relacionados à pré-eclâmpsia

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Idade	0,701
HAS*	0,589
Hipotireoidismo	1,000
Complicação obstétrica prévia	1,000
LES* grave	1,000
Atividade preconcepção**	0,119
Atividade na gestação**	0,589
Prednisona >10mg/dia	0,101
Anticorpos AFL*	0,068
SAF*	0,310

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.2.3 Avaliação de fatores associados às perdas gestacionais

Também com relação às perdas gestacionais não houve relevância estatística com os fatores avaliados. Perdas gestacionais no presente estudo incluem abortos e perdas fetais. (Tabela 14).

Tabela 14 - Fatores relacionados às perdas gestacionais

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Idade	0,877
HAS*	0,284
Hipotireoidismo	0,454
Complicação obstétrica prévia	1,000
LES* grave	1,000
Atividade preconcepção**	0,075
Atividade na gestação**	0,284
Prednisona >10mg/dia	0,101
Anticorpos AFL*	0,548
SAF*	1,000

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.2.4 Avaliação de fatores associados a RCIU

A presença de hipotireoidismo foi o único fator que apresentou associação estatisticamente significativa com RCIU, $p=0,019$ (Tabela 15).

Tabela 15 - Fatores relacionados a RCIU

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Idade	0,306
HAS*	0,300
Hipotireoidismo	0,019
Complicação obstétrica prévia	0,169
LES* grave	1,000
Atividade preconcepção**	0,169
Atividade na gestação**	0,300
Prednisona >10mg/dia	0,290
Anticorpos AFL*	0,120
SAF*	0,366

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.2.5 Avaliação de fatores associados à prematuridade

Os seguintes fatores apresentaram associação com relevância estatística com prematuridade: presença de anticorpos AFL ($p=0,033$), presença de SAF ($p=0,048$) e hipotireoidismo ($p=0,031$), conforme a Tabela 16.

Ressalta-se que entre as gestantes que apresentavam anticorpos AFL e o desfecho de prematuridade uma preencheu critérios para SAF, pois a prematuridade foi decorrente de pré-eclâmpsia.

Tabela 16 - Fatores relacionados à prematuridade

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Idade	0,899
HAS*	1,000
Hipotireoidismo	0,031
Complicação obstétrica prévia	1,000
LES* grave	0,390
Atividade preconcepção**	1,000
Atividade na gestação**	1,000
Prednisona >10mg/dia	0,270
Anticorpos AFL*	0,033
SAF*	0,048

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.2.6 Avaliação de fatores associados a baixo peso ao nascer

Exceto pela associação entre baixo peso e hipotireoidismo, $p=0,018$, nenhuma outra associação estatisticamente significativa foi encontrada no presente estudo (Tabela 17).

Tabela 17 - Fatores relacionados a baixo peso ao nascer

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Idade	0,618
HAS*	0,645
Hipotireoidismo	0,018
Complicação obstétrica prévia	0,169
LES grave	0,169
Atividade preconcepção**	1,000
Atividade na gestação**	0,300
Prednisona >10mg/dia	0,270
Anticorpos AFL*	0,120
SAF*	0,366

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.2.7 Avaliação de fatores associados ao conjunto de complicações materno-fetais

Foi realizada análise da associação entre o conjunto de complicações materno-fetais verificadas no estudo como um todo (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, perdas gestacionais, RCIU, prematuridade e baixo peso ao nascer) com os fatores: idade, HAS, hipotireoidismo, histórico de complicação obstétrica prévia, LES grave, atividade preconcepção e na gestação, anticorpos AFL e SAF. Ou seja, se estes fatores estudados aumentariam o risco de complicações materno-fetais de um modo geral. Houve relevância estatística entre complicação materno-fetal com presença de atividade preconcepção, uso de prednisona >10mg/dia e hipotireoidismo (Tabela 18).

Tabela 18 - Fatores relacionados às complicações materno-fetais

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
HAS*	1,000
Hipotireoidismo	0,037
Complicação obstétrica prévia	0,272
LES* grave	0,272
Atividade preconcepção**	0,037
Atividade na gestação**	0,101
Prednisona>10mg/dia	0,017
Anticorpos AFL*	0,204
SAF*	0,209

*HAS=hipertensão arterial sistêmica; LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide

**Atividade de doença do LES preconcepção; atividade de doença do LES na gestação
Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.3 FATORES ASSOCIADOS À ATIVIDADE DE DOENÇA DURANTE A GESTAÇÃO

Foi avaliado neste estudo se pacientes com atividade de doença do LES preconcepção ou com histórico de LES grave (renal e/ou neuropsiquiátrico) teriam maior risco de apresentar atividade de doença durante a gestação. Houve significância estatística entre presença de atividade de doença preconcepção e atividade de doença na gestação, $p=0,047$ (Tabela 19).

Tabela 19 - Fatores relacionados à atividade de doença do LES na gestação

Fator em estudo	Valor de <i>p</i>
Atividade preconcepção	0,047
LES* grave	0,682

*LES=lúpus eritematoso sistêmico

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.4. RELAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS NA CONCEPÇÃO E PERDAS GESTACIONAIS

Também foi avaliado se o uso de medicamentos, já descritos na literatura pelo risco de teratogenicidade e perdas gestacionais, apresentou relação com tais desfechos no presente estudo. Nenhum caso de teratogenicidade foi verificado neste estudo. Não houve associação estatisticamente significativa com perdas gestacionais (Tabela 20).

Tabela 20 - Associação entre perdas gestacionais e uso de medicamentos na concepção

Medicamento preconcepção	Valor de <i>p</i>
Metotrexate	0,253
Azatioprina	1,000
Micofenolato mofetil	1,000
Ciclofosfamida	0,133

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística

5.5 RELATOS DOS CASOS

Relatamos abaixo os quadros clínicos das gestantes que evoluíram com complicações maternas ou fetais ao longo do estudo.

- Gestante 1 - C.R.A, 31 anos. Diagnóstico de LES há seis anos, com manifestação articular, hematológica, serosa, renal e sobreposição com esclerodermia. Fazia uso de prednisona, metotrexate e hidroxiclороquina na concepção e apresentava doença controlada. Durante a gestação fez uso de prednisona na dose de 10-20mg/dia, hidroxiclороquina e AAS, mantendo a doença estável. Apresentou hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e perda gestacional no terceiro trimestre de gestação.

- Gestante 2 – J.L.S.A, 19 anos. Diagnóstico de LES há 12 anos, com manifestação cutânea, articular e renal. Estava em uso de prednisona, hidroxicloroquina e ciclofosfamida no momento da gravidez e apresentava doença em atividade. Durante a gestação fez uso de prednisona na dose de 20-40mg/dia, hidroxicloroquina e azatioprina e manteve atividade renal. Tinha também diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. Primeira gestação, optado por interrupção da gestação no segundo trimestre devido aos riscos de vida para a paciente.

- Gestante 3 – E.M.L.M, 31 anos. LES cutâneo e articular há três anos. Fazia uso de prednisona na concepção, mas apresentava doença controlada. Durante a gestação fez uso de prednisona com dose >40mg/dia, além de hidroxicloroquina, por atividade renal. Apresentava anti-Ro positivo e histórico de hipertensão gestacional prévia. Diagnóstico também de hipotireoidismo em tratamento. Apresentou hipertensão gestacional e evoluiu para RCIU e perda gestacional no terceiro trimestre de gestação.

- Gestante 4 – M.A.P, 36 anos. LES renal há seis anos e histórico de trombose venosa. Apresentava atividade renal no momento da gravidez e estava em uso de ciclosporina. Manteve doença renal ativa e fez uso de prednisona com dose >40mg/dia, pulsos de metilprednisolona e enoxaparina durante a gestação. Hipertensa crônica. Apresentava anti-Ro positivo. Primigesta, evoluiu com RCIU, parto prematuro e baixo peso ao nascer.

- Gestante 5 – E.C.C, 38 anos. Diagnóstico de LES há seis meses, com histórico de febre e manifestação cutânea. Estava em uso de hidroxicloroquina a qual foi mantida durante a gestação e acrescentado enoxaparina e AAS devido à histórico de cinco perdas gestacionais (uma gravidez ectópica, duas perdas no segundo trimestre por pré-eclâmpsia e uma perda por eclâmpsia no terceiro trimestre). Tinha lesões cutâneas ativas previamente, mas manteve doença estável durante a gestação. Apresentava anti-Ro positivo e era hipertensa crônica. Apresentou hipertensão gestacional, RCIU e perda gestacional no terceiro trimestre por pré-eclâmpsia.

- Gestante 6 – E.A.S, 30 anos. LES há cinco anos, com manifestação cutânea, articular, hematológica, neuropsiquiátrica, vasculite e histórico de trombose venosa. Fazia uso de hidroxicloroquina e AAS no momento da gestação, mantinha doença controlada. Durante a gestação prescrito prednisona com dose <10mg/dia por atividade cutânea, hidroxicloroquina, AAS e enoxaparina. Tinha histórico de um aborto espontâneo. Na gestação em estudo apresentou baixo peso ao nascer.

- Gestante 7 – E.A.D.C, 21 anos. LES cutâneo e renal há oito anos, fazia uso de prednisona e hidroxiquina, mantidos durante a gestação, com dose <10mg/dia de prednisona e acrescentado AAS. Estava e manteve doença controlada. Primigesta, apresentou parto prematuro.

- Gestante 8 – L.L.M, 33 anos. LES diagnosticado há 11 anos, com acometimento cutâneo, articular, hematológico e renal. Fazia uso de prednisona e hidroxiquina, mantidas durante a gestação, não ultrapassando 10mg/dia de prednisona. Não estava em atividade de doença e também não entrou em atividade durante a gestação. Apresentava anti-Ro positivo e hipotireoidismo. Tinha histórico de prematuridade e na gestação atual apresentou novamente prematuridade e baixo peso ao nascer.

- Gestante 9 – S.T.M, 21 anos. Diagnóstico de LES há dois anos com manifestação articular, renal e neuropsiquiátrica. Estava em uso de prednisona, hidroxiquina e micofenolato mofetil no momento da gestação. Durante a gestação fez uso de prednisona com dose >40mg/dia, hidroxiquina e AAS. Estava com doença controlada previamente, mas evoluiu com atividade hematológica e renal durante a gestação. Hipertensa crônica, tinha histórico de pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e parto prematuro. Na gestação em estudo apresentou RCIU, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, prematuridade, baixo peso e óbito neonatal. Paciente iniciou acompanhamento no pré-natal do Hospital de Clínicas da UFPR com 24 semanas de gestação e evoluiu para estas complicações materno-fetais com 26 semanas, antes dos resultados dos anticorpos antifosfolípides, preenchendo critérios para SAF na durante a gestação.

- Gestante 10 – E.S.S, 33 anos. LES articular há três anos, estava em uso apenas de levotiroxina por hipotireoidismo, pois mantinha doença estável. Durante a gestação fez uso de hidroxiquina, AAS e enoxaparina devido à apresentar anticardiolipina IgM positiva, manteve doença controlada. Também apresentava anti-Ro positivo. Tinha histórico de um aborto espontâneo no primeiro trimestre. Apresentou RCIU, prematuridade e baixo peso ao nascer.

- Gestante 11 – G.A.F, 30 anos. Diagnosticado LES durante a gestação em estudo, com manifestação cutânea, articular, hematológica e polo esclerodérmico. Não estava em uso de medicamentos na concepção. Fez uso de prednisona na dose de 10-20mg/dia, hidroxiquina, AAS e enoxaparina durante a gestação. Apresentava anti-Ro e anticardiolipina positivos. Apresentava doença ativa preconcepção e manteve atividade cutânea, articular

e hematológica durante a gestação. Tinha histórico de uma gestação ectópica. Apresentou hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, mas o parto foi a termo.

- Gestante 12 – A.A.E.S, 27 anos. LES cutâneo, articular e renal diagnosticado há nove anos. Fazia uso de hidroxiclороquina e AAS, mantidos durante a gestação, não apresentava e não apresentou doença ativa durante a gestação. Apresentava histórico de um aborto espontâneo. Apresentou hipertensão gestacional.

- Gestante 13 – L.P.R, 31anos. LES com manifestação articular diagnosticado há três anos e SAF. Histórico de trombose venosa. Fazia uso de prednisona, hidroxiclороquina, AAS e rivaroxabana anteriormente à concepção. Durante a gestação trocado rivaroxabana por enoxaparina e mantidos os demais, com dose de prednisona <10mg/dia, manteve doença controlada. Anticardiolipina e antilúpicos positivos. Apresentou hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e prematuridade.

- Gestante 14 – J.A.B, 29 anos. LES com manifestação cutânea, articular, renal e vasculite diagnosticado há três anos e SAF. Fazia uso de prednisona e hidroxiclороquina na concepção, com doença controlada. Durante a gestação fez uso de prednisona <10mg/dia, hidroxiclороquina, AAS e enoxaparina, manteve controle de atividade de doença. Anticoagulante lúpico positivo. Diagnóstico também de hipotireoidismo. Apresentava histórico de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, um aborto e uma perda gestacional no segundo trimestre. Apresentou RCIU, prematuridade e baixo peso ao nascer.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve o intuito de descrever o perfil clínico das gestantes com LES atendidas no ambulatório de Pré-natal de Alto Risco do Hospital de Clínicas da UFPR no entre março de 2012 a novembro de 2015.

A média de idade das gestantes foi de 29,4 anos com desvio padrão (DP) de 5,2 anos. O tempo médio de doença foi de 5,7 anos com DP de 4,1 anos. Cinco pacientes tinham 35 anos ou mais, apenas uma tinha pouco mais de 40 anos e não apresentou desfecho materno-fetal desfavorável.

A maioria das gestantes do estudo apresentavam manifestação articular (70%) ou cutânea (66,7%), portanto, formas leves de LES. Porém, uma percentagem significativa apresentava manifestação renal (46,7%), considerada como forma grave de LES. Ressaltamos que essas manifestações foram encontradas no diagnóstico ou evolução da doença, não necessariamente apresentadas durante a gestação. Estudos mostram que histórico de LES grave (renal e/ou neuropsiquiátrico) relaciona-se com maior risco de complicação materno-fetal (ANDRADE et al., 2008).

Metade das gestantes estudadas tinha histórico de evento adverso obstétrico, a maioria de perda gestacional (30%) e hipertensão gestacional (23,3%). Estudos também relatam maior risco de complicação obstétrica quando há histórico prévio (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009).

No presente estudo, 26,7% das gestantes apresentaram atividade de doença do LES. Na literatura esse índice é estimado em 13 a 60%, atribuindo-se a essa grande variação que diversas alterações decorrentes da gravidez, fisiológicas ou não, mimetizam atividade do LES (SAMMARITANO, 2013). É consenso na literatura que LES ativo durante a gestação aumenta morbimortalidade materna e fetal (BUYON et al., 2011; CLOWSE et al., 2005; SURITA et al, 2007). Uma metanálise que avaliou 2751 gestações de pacientes com LES mostrou associação entre atividade renal de LES com hipertensão gestacional e prematuridade (SMYTH et al., 2010).

A média da idade gestacional ao parto foi de 37,7 semanas com DP de 3,3 semanas e a média do peso ao nascer foi de 2761,9g com DP de 950g.

Ao longo do seguimento das 30 gestantes, um número elevado (46,7%) evoluiu com complicações materno-fetais. Há grande variação nesse número na literatura, pois é dependente de inúmeros fatores. No estudo multicêntrico PROMISSE, em que foram estudadas 333 gestantes, a percentagem de complicações foi de 19%, já no estudo LUMINA, uma coorte que analisou diversas etnias, das 102 gestantes, 63% apresentaram complicação (BUYON et al., 2011; ANDRADE et al., 2008).

No presente estudo a maioria das gestantes apresentou hipertensão gestacional (23,3%), prematuridade (23,3%), RCIU (20%) e baixo peso ao nascer (20%). O índice de pré-eclâmpsia (16,7%) e perdas gestacionais (13,3%) também foi elevado. Na literatura, em gestantes lúpicas, estima-se uma taxa de 25% de hipertensão gestacional (GAYED; GORDON, 2007), 22,5% de pré-eclâmpsia (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009), 20% de perdas gestacionais (ANDREOLI et al., 2012; YAN YUEN et al., 2008), 23-28% de parto prematuro, 5-23% de RCIU e 6-35% de baixo peso ao nascer (ANDREOLI et al., 2012). Na população em geral, por exemplo, o índice de pré-eclâmpsia é de 7,6% (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009). Não houve casos de eclampsia, síndrome HELLP ou óbito materno no estudo.

Relacionamos cada complicação materno-fetal encontrada (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, perdas gestacionais, RCIU, prematuridade e baixo ao nascer) com possíveis fatores de risco para tais complicações já descritos na literatura (idade, HAS, hipotireoidismo, complicações obstétricas prévias, histórico de LES renal e/ou neuropsiquiátrico (grave), atividade de doença do LES preconcepção, atividade de doença do LES na gestação, uso de prednisona >10mg/dia durante a gestação, presença de anticorpos AFL e presença de diagnóstico concomitante de SAF).

Com hipertensão gestacional nenhum fator estudado apresentou relação estatisticamente significativa. Dados da literatura estimam que a hipertensão gestacional seja mais comum nas pacientes com histórico de nefrite lúpica, uso de corticosteroides e histórico de hipertensão gestacional prévia (GAYED; GORDON, 2007; RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009).

Na avaliação de pré-eclâmpsia não houve associação com nenhum dos fatores estudados. Na literatura a presença de anticorpos AFL é fator preditivo para pré-eclâmpsia (GAYED; GORDON, 2007 e RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2009).

Em relação a perdas gestacionais, também não houve relação estatisticamente significativa. Estudos mostram associação com atividade de doença, presença de anticorpos AFL e hipertensão (ANDREOLI et al., 2012; YAN YUEN et al., 2008).

Quanto ao RCIU e baixo peso ao nascer, o hipotireoidismo foi o único fator que apresentou relevância estatística, embora em outros estudos tais condições tenham sido mais comuns em gestação com LES independentemente (ANDREOLI et al., 2012; CHING SOH; NELSON-PIERCY, 2015).

A prematuridade no estudo apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de anticorpos AFL, SAF e hipotireoidismo. Na literatura tal associação ocorre com pré-eclâmpsia, atividade de doença e

presença de anticorpos AFL (ANDREOLI et al., 2012; CLOWSE et al., 2013), Cabe ressaltar que dos sete casos de prematuridade do presente estudo, um foi decorrente de pré-eclâmpsia.

A análise do conjunto de complicações materno-fetais do estudo mostrou associação estatisticamente significativa com atividade preconcepção, uso de prednisona com dose >10mg/dia e hipotireoidismo. Relação semelhante com uso de corticosteroide foi descrito no estudo LUMINA (ANDRADE et al., 2008).

Foi verificado que a atividade de doença do LES relacionou-se com relevância estatística à atividade de doença preconcepção, dado também bem definido em literatura (SAMMARITANO, 2013).

Embora não tenhamos encontrado associação entre atividade de doença do LES na gestação e complicações materno-fetais, a média de SLEDAI, índice de atividade de doença, das pacientes que apresentaram complicação em relação às que não apresentaram foi significativamente maior (3,785 x 0,875). Não tivemos no estudo índices de SLEDAI ≥ 12 , que caracterizam atividade grave de doença. No estudo PROMISSE, houve associação entre complicação materno-fetal e SLEDAI ≥ 4 (BUYON et al., 2011).

Avaliando individualmente as 14 gestantes que apresentaram algum evento materno-fetal desfavorável, todas tinham pelo menos um fator de risco relatado na literatura: histórico de complicação obstétrica prévia, histórico de LES grave, atividade de doença preconcepção, atividade de doença durante a gestação, hipertensão, anticorpos AFL ou SAF (ALBA; KHAMASHTA, 2016). Embora tenha havido relevância estatística entre hipotireoidismo e algumas complicações na gestação, nenhuma paciente tinha apenas hipotireoidismo como fator de risco (Tabela 21).

Tabela 21 - Gestantes com complicações e fatores verificados

Fatores verificados	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Complicação obst. prévia			x		x	x		x	x	x		x		x
LES* grave	x	x		x		x	x	x	x			x		x
Atividade preconcepção		x		x	x						x			
Atividade durante gestação		x	x	x		x			x		x			
Anticorpos AFL*									x	x	x		x	x
SAF*													x	x
HAS*		x		x	x				x					
Hipotireoidismo			x					x		x				x

*LES=lúpus eritematoso sistêmico; AFL=antifosfolípides; SAF=síndrome antifosfolípide;

HAS=hipertensão arterial sistêmica

X=fator presente

Algumas pacientes estavam em uso de medicamentos com potencial risco de teratogenicidade e perdas gestacionais, tais como metotrexate,

azatioprina, micofenolato mofetil e ciclofosfamida, e engravidaram sem planejamento prévio. Não foi verificado nenhum caso de teratogenicidade e não houve associação estatisticamente significativa entre perdas gestacionais e uso destes medicamentos na concepção. Porém, diante do número muito pequeno de gestantes que utilizaram estes medicamentos na concepção, este dado não deve ser valorizado em oposição à literatura.

De forma semelhante, visto à raridade da ocorrência de LES neonatal, o número de gestantes que apresentavam anti-Ro e/ou anti-La no estudo (12 gestantes) é pequeno para avaliar incidência. Ressalta-se também que nenhuma tinha histórico de LES neonatal prévio, o que aumentaria o risco de apresentar novamente.

Como limitações do estudo, a amostra de 30 pacientes é considerada pequena para adequada análise estatística, porém, devido ao número de gestantes lúpicas ser pequeno mesmo em um centro de referência como o Hospital de Clínicas da UFPR, o relato do perfil clínico e complicações encontradas na gestação de pacientes com LES é relevante. Na literatura também são encontrados poucos estudos com uma população maior, tratam-se de estudos multicêntricos ou com um longo período de acompanhamento.

A comparação com a literatura também apresenta dificuldade, pois alterações fisiológicas da gestação podem confundir a avaliação de atividade de doença durante a gestação, assim como pode haver dificuldade em diferenciar pré-eclâmpsia de atividade renal.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo as gestantes com LES apresentavam principalmente manifestação cutânea e articular, mas um número significativo tinha manifestação renal, portanto maior gravidade de doença. Histórico de complicações obstétricas prévias também foi bastante comum, presente em metade dos casos.

O índice de atividade de doença do LES esteve dentro do estimado em literatura e houve associação entre atividade de doença preconcepção e atividade de doença durante a gestação. A média de SLEDAI foi maior nas pacientes que evoluíram com complicação materno-fetal, embora atividade de doença não tenha apresentado relação com eventos adversos obstétricos neste estudo.

A taxa de complicações obstétricas foi elevada, como era esperado para gestantes com LES. As complicações verificadas foram: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, perdas gestacionais, RCIU, prematuridade e baixo peso ao nascer.

Por meio da análise estatística tivemos a impressão de associação entre prematuridade com presença de anticorpos AFL, SAF e hipotireoidismo e entre RCIU e baixo peso com hipotireoidismo, assim como do conjunto de complicações materno-fetais com atividade preconcepção, uso de prednisona >10mg/dia e hipotireoidismo. Porém, devido ao número amostral pequeno não é possível afirmar tais associações.

Verificou-se também que cada gestante que apresentou complicação materno-fetal apresentava pelo menos um dos seguintes fatores em seu histórico: histórico de LES grave, histórico de complicação obstétrica prévia, atividade de doença preconcepção, atividade de doença na gestação, presença de anticorpo AFL e SAF. Nenhuma gestante que evoluiu com complicação gestacional apresentava hipotireoidismo ou HAS isoladamente em seu histórico.

Devido à amostra pequena de pacientes não se pode concluir sobre teratogenicidade e perdas gestacionais associadas a medicamentos sabidamente de risco, assim como não se pode estimar a incidência de LES neonatal no presente estudo.

Concluimos, baseados neste estudo e na revisão da literatura, que as gestantes com LES são consideradas de alto risco, portanto, recomendamos que devem ter adequado acompanhamento durante a gestação por profissionais com conhecimento da doença de base. Toda paciente com LES deve ser aconselhada a não engravidar na presença de doença ativa. No

planejamento para a gravidez as medicações devem ser adequadamente remanejadas para manter o quadro clínico estável e evitar risco para o feto, assim como os seguintes anticorpos devem ser dosados: anti-Ro e anti-La pela associação com lúpus neonatal e anticorpos AFL pela relação com SAF e por estarem independentemente associados a maior risco de pré-eclâmpsia, perdas gestacionais e prematuridade. Pacientes com LES em atividade de doença ou aquelas que não desejam engravidar devem ser esclarecidas sobre fertilidade e orientadas a usar métodos contraceptivos.

REFERÊNCIAS

ALBA, A.; KHAMASHTA, M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. **Connective Tissue Disease**, p. 147-158, 2016.

AGMON-LEVIN, N. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, p. 17-23, 2014.

ANDRADE, R. et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI). **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, p. 268-74, 2008.

ANDREOLI, L. et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. **Journal of Autoimmunity**, v. 38, p. 197-208, 2012.

BERTSIAS, G.K. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, p. 195-205, 2008.

BERTSIAS, G.K. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, p. 1771-1782, 2012.

BORBA, E.F. et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

BOUMPAS, D.T. et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. **Annals of Internal Medicine**, v. 119, p. 366-369, 1993.

BUYON, J.P. et al. The Effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Act. **Annals of Internal Medicine**, v. 142, p. 953-962, 2005.

BUYON, J.P. et al. Favorable prognosis in a large, prospective multicenter study of lupus pregnancies. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 10, p. 1707, 2011.

CARVALHO, J.F.; VIANA, V.S.T.; CRUZ, R.B.P. Síndrome do Lúpus Neonatal. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 3, p. 153-160, 2005.

CASSINA, M. et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 7, p. 2085-2094, 2012.

CHING SOH, M.; NELSON-PIERCY, C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. **Rheumatology**, v. 54, p. 572-587, 2015.

CLARK, C.A.; SPITZER, K.A.; LASKIN, C.A. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. **The Journal of the Rheumatology**, v. 32, p. 1709-1712, 2005.

CLOWSE, M.E.B. et al. The impact of increased lupus activity on obstetrical outcomes. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 2, p. 514-522, 2005.

CLOWSE, M.E.B. et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. **Obstetrics & Gynecology**, v. 107, n. 2, p. 293-299, 2006a.

CLOWSE, M.E.B. et al. Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 11, p. 3640-3647, 2006b.

CLOWSE, M.E.B. et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 199, n. 2, p. 127.e1-6. 2008.

CLOWSE, M.E.B. et al. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, p. 1536-1539, 2013.

CONTESTABLE, J.J.; EDHEGARD, K.D.; MEYERLE, J.H. Bullous Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update to Diagnosis and Treatment. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 15, n. 6, p. 517-524, 2014.

D'CRUZ, D.P.; KHAMASHTA, M.A.; HUGHES, G.R.V. Systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, v. 369, p. 587-596, 2007.

DORIA, A.; GHIRARDELLO, A.; LACCARINO, L. Pregnancy, Cytokines, and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 51, n. 6, p. 989-995, 2004.

DERKSEN, R.H.M.; KHAMASHTA, M.A.; BRANCH, D.W. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 4, p. 1028-1039, 2004.

FREIRE, E.A.M.; SOUTO, L.M.; CICONELLI, L.M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 70-80, 2011.

GAYED, M.; GORDON, C. Pregnancy and rheumatic diseases. **Rheumatology**, v. 46, p. 1634-1640, 2007.

HAHN, B.H. et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 6, p. 797-808, 2012.

HAQ, I.; ISENBERG, D.A. How does one assess and monitor patients with systemic lupus erythematosus in daily clinical practice? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 16, n. 2, p. 181-194, 2002.

HEIDEMANN, B.H.; MCCLURE, J.H. Changes in maternal physiology during pregnancy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 3, n. 3, p. 65-68, 2003.

HOCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 40, p. 1725, 1997.

HOCHBERG, M.C. **Rheumatology**. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. v. 2, cap. 127, p. 1279-1288.

KAVANAUGH, A. et al. Proceedings From the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: The Management of Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women With Autoimmune and Systemic Inflammatory Diseases. **Arthritis Care & Research**, v. 67, n. 3, p. 313-325, 2015.

KIM, S.C.; HERNANDEZ-DIAZ, D. Safety of immunosuppressive drugs in pregnant women with systemic inflammatory diseases. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 2, p. 246-249, 2014.

KLUMB, E.M. et al. Impacto da Nefrite sobre os Resultados Gestacionais de Mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 3, p. 107-113, 2005.

LATEEF, A.; PETRI, M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. **Journal of Autoimmunity**, v. 38, p. 170-176, 2012.

LATEEF, A.; PETRI, M. Managing lupus patients during pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 3, p. 435-447, 2013.

LEVY, R.A. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 3, p. 124-133, 2005.

LISNEVSKAIA, L.; MURPHY, G.; ISENBERG, D. Systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, v. 384, p.1878-1888, 2014.

LOCKSHIN, M.D.; SAMMARITANO, L.R.; SCHWARTZMAN, S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, v. 43, n. 2, p. 440-443, 2000.

LOCKSHIN, M.D. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody in patients with antiphospholipid antibodies. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 7, p. 2311-2318, 2012.

MORONI, G.; PONTICELLI, C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). **European Journal of Internal Medicine**, v. 32, p. 7-12, 2016.

MUANGCHAN, C. et al. Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Care & Research**, v. 67, n. 9, p. 1237-1245, 2015.

NAVARRA, S.V. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 377, p. 721-731, 2011.

OSTENSEN, M. et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. **Rheumatology**, v. 50, p. 657-664, 2011.

PETRI, M. et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 8, p. 2677-2688, 2012.

PISONI, C.N.; BRUCATO, A.; RAFFATTI, A. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 4, p. 1147-1152, 2010.

ROVIN, B.H. et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 4, p. 1215-1226, 2012.

RUIZ-IRASTORZA, G.; KHAMASHTA, M.A. Managing lupus patients during pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 23, p. 575-582, 2009.

RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Antiphospholipide syndrome. **The Lancet**, v. 376, p. 1498-1509, 2010.

SAMMARITANO, L.R. Pregnancy in rheumatic disease patients. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 5, p. 259-266, 2013.

SCHEINBERG, M. et al. Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: from clinical trials to real-life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients. **Clinical Rheumatology**, v. 35, p. 1719-1723, 2006.

SCIASCIA, S. et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, p. 426-429, 2013.

SMYTH, A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, p. 1-9, 2010.

SOUZA, A.I.; BATISTA FILHO, B.; FERREIRA, L.O.C. Alterações hematológicas e gravidez. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 1, p. 29-36, 2002.

SURITA, F.G. et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 125, n. 2, p. 91-95, 2007.

STEEGERS, E.A.P. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 376, p. 631-644, 2010.

TSOKOS, G.C. Systemic Lupus Erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, p. 2110-2121, 2011.

TUNNICLIFFE, D. et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. **Arthritis Care & Research**, v. 67, n. 10, p. 1440-1452, 2015.

UVA, L. et al. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Autoimmune Diseases**, v. 2012, article ID834291, p. 1-15, 2012.

VINET E. et al. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. **Arthritis & Rheumatism**, v. 61, n. 5, p. 587-592, 2009.

WOLFE, F.; MARMOR, M.F. Rates and Predictors of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 6, p. 775-784, 2010.

YAN YUEN, S. et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: results from a case control study and literature review. **The Open Rheumatology Journal**, v. 2, p. 89-98, 2008.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	63
Apêndice 2 – Aprovação da Emenda pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	66
Apêndice 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
Apêndice 4 – Ficha de Dados.....	71
Apêndice 5 – Planilha Excel	74

Apêndice 1



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil Clínico Epidemiológico de Gestantes Portadoras de Doenças Reumatológicas Autoimunes Atendidas no Serviço de Obstetria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Experiência de Quatro Anos de Seguimento.

Pesquisador: Lilian Schade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24210114.1.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 557.052

Data da Relatoria: 24/02/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional transversal e retrospectivo de gestantes portadoras de doenças reumatológicas autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e síndrome antifosfolípide) atendidas no serviço de Obstetria do Hospital de Clínicas da UFPR no período de março de 2012 a março de 2016.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil clínico epidemiológico das gestantes portadoras de doenças reumatológicas autoimunes do Hospital de Clínicas da UFPR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de estudo observacional e, as pacientes não serão expostas a riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional retrospectivo de avaliação do perfil clínico epidemiológico sem exposição de pacientes a experimentos ou riscos.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



CEP/HC/UFPR

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 557.052

O projeto foi considerado claro em seus aspectos científicos, metodológicos e éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os direitos fundamentais do(s) participante(s) foi(ram) garantido(s) no projeto e no TCLE. O protocolo foi instruído e apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos do (a) pesquisador (a) e das instituições envolvidas estavam presentes. O projeto foi considerado claro em seus aspectos científicos, metodológicos e éticos.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto foi considerado claro em seus aspectos científicos, metodológicos e éticos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

CEP: 80.060-900

E-mail: cep@hc.ufpr.br



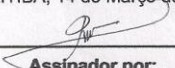
CEP/HCUFPR

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 557.052

CURITIBA, 14 de Março de 2014


Assinador por:

Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

Apêndice 2



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Perfil Clínico de Gestantes Portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Experiência de Quatro Anos de Seguimento.

Pesquisador: Lilian Schade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24210114.1.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.430.077

Apresentação do Projeto:

Perfil Clínico Epidemiológico de Gestantes Portadoras de Doenças Reumatológicas Autoimunes Atendidas no Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Experiência de Quatro Anos de Seguimento.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil clínico epidemiológico das gestantes portadoras de doenças reumatológicas autoimunes do Hospital de Clínicas da UFPR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo tem caráter observacional e epidemiológico com o intuito de enfatizar a importância do planejamento, acompanhamento e tratamento adequado das gestantes reumatológicas.

Uma vez que o estudo é observacional as pacientes serão expostas a riscos mínimos aceitáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho de cunho observacional retrospectivos sem implicações éticas por este relato de estudo.

Emenda ao projeto já aprovado, o qual altera para avaliar somente gestantes com LES, a justificativa do pesquisador é o grande número de variáveis e o pequeno número de pacientes com

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.430.077

as outras patologias.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram cumpridos.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda analisada e aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_647659 E1.pdf	19/01/2016 22:59:36		Aceito
Outros	Emenda_projeto_mestrado.docx	19/01/2016 22:57:53	Lilian Schade	Aceito
Outros	Emenda_justificativa.jpg	19/01/2016 22:56:39	Lilian Schade	Aceito
TCLE / Termos de	Termo de consentimento livre e	23/01/2014		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.430.077

Assentimento / Justificativa de Ausência	esclarecido.docx	16:55:31		Aceito
Outros	identificacao_do_projeto_e_check_list_documento cep-hc.doc	19/12/2013 22:38:30		Aceito
Outros	Ficha de dados.docx	19/12/2013 22:36:43		Aceito
Outros	Qualificação dos pesquisadores.docx	19/12/2013 22:36:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa.docx	19/12/2013 22:35:31		Aceito
Outros	Termo de compromisso para utilização de dados de arquivos.jpg	19/12/2013 22:35:07		Aceito
Outros	Dispensa do termo de consentimento.jpg	19/12/2013 22:34:38		Aceito
Outros	Declaração de uso específico do material e ou dados coletados.jpg	19/12/2013 22:21:37		Aceito
Outros	Declaração de tornar públicos os resultados.jpg	19/12/2013 22:21:15		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.jpg	19/12/2013 22:20:54		Aceito
Outros	Declaração de concordância do serviço.jpg	19/12/2013 22:19:57		Aceito
Outros	Análise de mérito do orientador.jpg	19/12/2013 22:18:57		Aceito
Outros	Declaração de concordância do orientador.jpg	19/12/2013 22:18:00		Aceito
Outros	Ofício do pesquisador ao CEP.jpg	19/12/2013 22:17:26		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.jpg	19/12/2013 22:13:54		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 29 de Fevereiro de 2016

Assinado por:

Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

Apêndice 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Lilian Schade, Eduardo dos Santos Paiva, Sebastião Cezar Radominski e Valderilio Feijó Azevedo pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a senhora paciente do ambulatório de Pré-natal a participar de um estudo intitulado “Perfil Clínico Epidemiológico de Gestantes Portadoras de Doenças Reumatológicas Autoimunes Atendidas no Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Experiência de Quatro Anos de Seguimento”. Este estudo é importante para conhecermos as características da gestação de pacientes com doenças reumatológicas e assim podermos acompanhá-las e tratá-las melhor.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o perfil das gestantes com doenças reumatológicas autoimunes do ambulatório de Pré-natal.

Caso você participe da pesquisa, será necessário a você comparecer regularmente às consultas para avaliação e coletar os exames de rotina quando solicitados.

Para tanto você deverá comparecer no ambulatório de Pré-natal do Hospital de Clínicas da UFPR para consultas médicas de acompanhamento conforme forem agendadas, além de coletar os exames de laboratório, durante todo o período da gestação até o parto.

A senhora não será submetida a riscos durante a pesquisa.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: melhor entendimento da gestação em pacientes com doenças reumatológicas e consequentemente melhor acompanhamento e tratamento. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Lilian Schade, Eduardo dos Santos Paiva, Sebastião Cezar Radominski e Valderilio Feijó Azevedo, médicos reumatologistas do Hospital de Clínicas da UFPR, poderão ser contatados no ambulatório de Pré-natal ou no ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, fone 33601800, as segundas, terças e quintas feiras para esclarecer eventuais dúvidas que a Sra. possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP (telefone: 3360-1041). O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de

consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.**

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Local e data

Apêndice 4
FICHA DE DADOS

PRIMEIRA CONSULTA

Data: _____

Nome: _____ DN: _____ Registro: _____

Doença reumatológica: _____

Manifestações clínicas prévias: _____

Medicamentos prévios à gestação: _____

Exames prévios: _____

() Dça previamente ativa () inativa

Manifestações clínicas atuais: _____

Medicamentos em uso: _____

Exames atuais: _____

DAS28: _____ SLEDAI: _____

Comorbidades: _____

Medicamentos: _____

() Tabagismo () Etilismo () Drogadição

G__ P__ C__ A__ - idade gestacional aborto: _____ motivo: _____

Intercorrências em gestações prévias: _____

IG cronológica: _____ (DUM: _____) / ecográfica: _____ (1ª eco: _____)

Achados ecográficos: _____

Ecocardiograma fetal: _____

Análise: _____

CONSULTAS SUBSEQUENTES

Data: _____

Manifestações clínicas atuais: _____

Medicamentos em uso: _____

Laboratório atual: _____

SLEDAl: _____ DAS28: _____

Idade gestacional atual cronológica: _____ ecográfica: _____

Ecografia: _____ Ecocardiograma fetal: _____

Análise/Plano: _____

Data: _____

Manifestações clínicas atuais: _____

Medicamentos em uso: _____

Laboratório atual: _____

SLEDAl: _____ DAS28: _____

Idade gestacional atual cronológica: _____ ecográfica: _____

Ecografia: _____ Ecocardiograma fetal: _____

Análise/Plano: _____

Data: _____

Manifestações clínicas atuais: _____

Medicamentos em uso: _____

Laboratório atual: _____

SLEDAl: _____ DAS28: _____

Idade gestacional atual cronológica: _____ ecográfica: _____

Ecografia: _____ Ecocardiograma fetal: _____

Análise/Plano: _____

PARTO

Data parto: _____

Semanas de gestação: _____ Tipo de parto: _____ Peso ao nascer: _____

Intercorrências/procedimentos: _____

Alterações exame físico/complementar RN: _____

Conduas: _____

Apêndice 5

PLANILHA EXEL

	Registro	Nome	Idade(anos)	Data nascimento	Dx	LES	SAF	Tempo de doença(anos)
1	21886092	F.C.	24	07/12/1987		S	N	3
2	19171124	J.C.M.	33	24/04/1978		S	N	9
3	19171124	J.C.M.	35	24/04/1978		S	N	10
4	15797290	C.R.A.	31	03/04/1982		S	N	6
5	18885395	S.A.P.	34	04/03/1979		S	N	12
6	22209027	J.L.S.A.	19	23/08//1993		S	N	12
7	20177012	M.D.S	28	24/05/1984		S	N	6
8	22873474	E.M.L.M.	31	15/10/1982		S	N	3
9	22999630	M.A.P.	36	04/03/1977		S	N	6
10	23094053	E.C.C.	38	22/02/1975		S	N	0.5
11	21346250	C.B.L.	27	30/11/1986		S	N	5
12	23139570	L.S.S.	25	19/11/1988		S	N	17
13	21818879	E.A.S.	30	06/08/1984		S	N	5
14	23116545	E.A.D.C.	21	30/09/1992		S	N	8
15	20625848	L.L.M.	33	01/05/1981		S	N	11
16	23245531	R.C.T.	29	04/04/1988		S	N	3
17	23197910	F.C.C.	25	23/11/1988		S	N	9
18	20302453	R.S.T.	26	09/10/1987		S	N	9
19	20292555	J.F.W.	24	06/05/1990		S	N	2
20	12744706	R.V.B.	35	18/01/1979		S	N	2
21	23326906	S.C.S.	31	24/05/1983		S	N	6
22	8731179	M.A.I.	41	24/11/1973		S	N	3
23	23323923	J.R.R.	29	18/12/1985		S	N	0
24	20442638	S.T.M.	21	04/05/1994		S	N	2
25	23325959	E.S.S.	33	28/08/1981		S	N	3
26	23189550	G.A.F.	30	30/03/1985		S	N	0
27	20950129	A.A.V.S.	27	01/09/1987		S	N	9
28	23350980	L.P.R.	31	25/09/1983		S	S	3
29	22499009	J.A.B.	29	08/07/1986		S	S	3
30	23385511	S.B.	25	08/11/1989		S	N	3

Manif. Clínicas	febre	cutânea	FRy	articular	anemia	leucopenia	plaquetopenia	serosite
	N	S	N	S	N	S	S	N
	N	S	N	S	N	N	N	N
	N	S	N	S	N	N	N	N
	N	N	S(+esclero)	S	N	S	N	S
	N	S	S	S	N	N	N	S
	N	S	N	S	N	N	N	N
	N	S	N	S	S	N	N	S
	N	S	N	S	N	N	N	N
	N	N	N	N	N	N	N	N
	S	S	N	N	N	N	N	N
	N	S	S	S	N	N	N	S
	N	N	N	N	S	N	N	N
	N	S	S	S	S	N	N	N
	N	S	N	N	N	N	N	N
	N	S	N	S	S	N	N	N
	S	N	N	S	N	N	S	N
	N	S	N	N	S	N	N	N
	N	S	N	N	N	N	N	N
	N	S	N	S	N	N	N	N
	N	N	S	S	N	N	N	N
	N	S	N	S	N	N	N	N
	N	S	N	N	N	N	N	N
	N	N	N	S	N	N	S	N
	N	N	N	S	N	N	N	N
	N	N	N	S	N	N	N	N
	N	S	S+polo esclerodermico	S	S	N	N	N
	N	S	N	N	S	N	N	N
	N	N	N	S	N	N	N	N
	N	S	S	S	N	N	N	N
	N	N	N	N	N	N	N	N

				micofenolato			
corticóide	metotrexate	hidroxicloroquina	azatioprina	mofetil	ciclofosfamida	ciclosporina	dapsona
N	S	S	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
S	S	S	N	N	N	N	N
N	N	S	S	N	N	N	N
S	N	S	N	N	S	N	N
S	N	S	S	N	N	N	N
S	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	S	N
N	N	S	N	N	N	N	N
N	N	S	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	S	N	N	N	N	N
S	N	S	N	N	N	N	N
S	N	S	N	N	N	N	N
S	N	S	N	N	N	N	N
N	N	S	N	N	N	N	N
S	N	S	N	S	N	N	N
N	N	S	N	N	N	N	N
S	N	N	N	N	N	N	N
S	N	S	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
S	N	S	N	S	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	S	N	N	N	N	N
S	N	S	N	N	N	N	N
S	N	S	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N

talidomida	imunoglobulina	rituximabe	belimumabe	AAS	anticoagulante		
					oral	heparina	enoxaparina
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	S	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	S	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	S	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	S	N	N	N
N	N	N	N	S	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N

	Medic gestação	corticóide	<=10mg	10-20mg	20-40mg	>40mg	Pulso metil
outros							
N		S	S	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
alendronato		S	N	S	N	N	N
N		S	S	N	N	N	N
N		S	N	N	S	N	N
N		S	S	N	N	N	N
N		S	N	N	N	S	N
N		S	N	N	N	S	S
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		S	S	N	N	N	N
N		S	S	N	N	N	N
N		S	S	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		S	S	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
N		S	N	S	N	N	N
losartana		S	N	N	S	S	N
levotiroxina		N	N	N	N	N	N
N		S	N	S	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N
xarelto		S	S	N	N	N	N
riedronato,sinvastatina.fluoxetina,omeprazol		S	S	N	N	N	N
N		N	N	N	N	N	N

imunoglobulina	rituximabe	belimumabe	AAS	anticoagulante oral	heparina	enoxaparina	dose profilática
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	S	S
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	S	N	N	N	N
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	S	N	N	S	S
N	N	N	N	N	N	S	S

dose							
terapêutica	outros	Labs	FR	FAN	anti-Ro	anti-La	anti-Sm
N	N		N	S	N	N	S
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	S
N	metildopa		N	S	S	N	N
N	metildopa, propanolol,						
N	nifedipina		N	S	N	N	N
N	metildopa		N	S	S	S	S
N	metildopa		N	S	S	N	N
N	metildopa, pindolol, furosemida		N	S	S	N	N
N	pindolol,hidralazina		N	S	S	N	S
N	N		N	S	S	S	N
N	N		N	N	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	Euthyrox		N	S	S	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	metildopa		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	S	S	S
N	metildopa, PCT, codeína, FXT		N	S	S	N	N
N	N		S	S	N	N	S
N	metildopa		N	S	N	N	N
N	levotiroxina		N	S	S	N	N
N			N	S	S	N	S
N	N		N	S	N	N	N
N	N		N	S	N	N	N
N			N	S	N	N	S
N	N		S	S	S	N	N

Diabetes	Hipo/hipertireoidismo	Outra comorbidade	hipertensão gestacional prévia	Pré- eclâmpsia prévia	Eclâmpsia prévia	Hellp prévia	DMG prévio
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	NIC III	S	N	N	N	N
N	N	NIC III	S	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	fibromialgia	S	N	S	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	S	N	S	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	S	S	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	fibromialgia	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	S	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	fibromialgia	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	S	S	N	S	N
N	S	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	N	N	N	N	N
N	S	N	S	S	N	S	N
N	N	N	N	N	N	N	N

Gesta	Para	Cesária	Perdas gestacionais prévias	1o		motivo	2o	
				trimestre	número		trimestre	número
3	2	0	0	N	N	N	N	N
3	2	0	0	N	N	N	N	N
4	3	0	0	N	N	N	N	N
2	1	0	0	N	N	N	N	N
2	1	0	0	N	N	N	N	N
1	0	0	0	N	N	N	N	N
2	0	1	0	N	N	N	N	N
2	0	1	0	N	N	N	N	N
1	0	0	0	N	N	N	N	N
5	0	0	4	S	1	ectópica	S	2
2	0	0	1	S	N	espontâneo	N	N
1	0	0	0	N	N	N	N	N
2	0	0	1	S	1	espontâneo	N	N
2	1	0	0	N	N	N	N	N
2	0	1	0	N	N	N	N	N
1	0	0	0	N	N	N	N	N
2	0	0	1	S	1	espontâneo	N	N
1	0	0	0	N	N	N	N	N
2	0	1	0	N	N	N	N	N
3	2	0	0	N	N	N	N	N
3	2	0	0	N	N	N	N	N
4	3	0	0	N	N	N	N	N
3	1	1	0	N	N	N	N	N
2	0	1	0	N	N	N	N	N
3	0	1	1	S	1	espontâneo	N	N
4	1	1	1	S	1	ectópica	N	N
2	0	0	1	S	1	espontâneo	N	N
1	0	0	0	N	N	N	N	N
3	0	1	1	S	N	N	S	1
2	0	0	1	S	1	espontâneo	N	N

	Perda gestacional	1o trimestre	2o trimestre	3o trimestre	RCIU atual	Gemelar atual	Hipertensão gestacional	Pré-eclâmpsia atual
IG 1a eco	atual							
7sem+1d	N	N	N	N	N	N	N	N
11sem+6d	N	N	N	N	N	N	N	N
20sem+5d	N	N	N	N	N	N	N	N
7sem+5d	S	N	N	S	N	N	S	S
9sem+4d	N	N	N	N	N	N	N	N
6sem+4	S	N	S(interrupção)	N	N	N	N	N
14sem	N	N	N	N	N	N	N	N
6sem	S	N	N	S	S	N	S	N
14sem+1	N	N	N	N	S	N	N	N
7sem+1	S	N	N	S	S	N	S	S
5sem+3	N	N	N	N	N	N	N	N
9sem	N	N	N	N	N	N	N	N
6sem+3	N	N	N	N	N	N	N	N
?	N	N	N	N	N	N	N	N
8sem+3	N	N	N	N	N	N	N	N
10sem	N	N	N	N	N	N	N	N
7sem	N	N	N	N	N	N	N	N
6sem+1	N	N	N	N	N	N	N	N
16sem	N	N	N	N	N	N	N	N
17sem+5	N	N	N	N	N	N	N	N
?	N	N	N	N	N	N	N	N
9sem+1	N	N	N	N	N	N	N	N
9sem	N	N	N	N	N	N	N	N
10sem	N	N	N	N	S	N	S	S
13+5	N	N	N	N	S	N	N	N
12+4	N	N	N	N	N	N	S	S
13+2	N	N	N	N	N	N	S	N
13+3	N	N	N	N	N	N	S	S
19+1	N	N	N	N	S	N	N	N
19+1	N	N	N	N	N	N	N	N

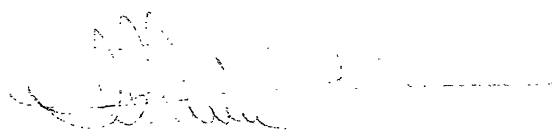
Eclâmpsia atual	Hellp atual	Óbito materno	Data parto	IG parto	Prematuro	Parto normal	Cesária	Peso ao nascer(g)
N	N	N	10/01/2013	40+3	N	S	N	3390
N	N	N	02/06/2012	40+2	N	S	N	2990
N	N	N	01/12/2013	38+2	N	S	N	2915
N	N	N	30/01/2014	30+6	N(perda)	S	N	1010
N	N	N	25/01/2014	39	N	N	S	3190
N	N	N	03/11/2012	13+4	N(perda)	S(CUE)	N	-
N	N	N	01/11/2012	39	N	N	S	3010
N	N	N	27/07/2013	28+6	N(perda)	S	N	590
N	N	N	04/11/2013	31+2	S	N	S	1300
N	N	N	18/04/2014	24	N(perda)	S	N	380
N	N	N	26/04/2014	39+1	N	S	N	2930
N	N	N	04/09/2014	38+4	N	N	S	2815
N	N	N	19/09/2014	37+5	N	S	N	2410
N	N	N	23/08/2014	36+4	S	N	S	2970
N	N	N	14/10/2014	33	S	N	S	1645
N	N	N	27/02/2014	39/40+3	N	S	N	3775
N	N	N	14/01/2015	38+5	N	N	S	3445
N	N	N	20/03/2015	38+4	N	N	S	3260
N	N	N	30/03/2015	38+6	N	S	N	2725
N	N	N	24/03/2015	40+3	N	S	N	2865
N	N	N	23/04/2015	39+3	N	S	N	2760
N	N	N	24/05/2015	40+6	N	N	S	3155
N	N	N	08/07/2015	40	N	S	N	2955
N	N	N	28/07/2015	26+2	S	N	S	560
N	N	N	15/07/2015	35+3	S	N	S	2080
N	N	N	07/08/2014	37+1	N	N	S	3030
N	N	N	18/08/2015	38+1	N	N	S	3090
N	N	N	24/08/2015	36+6	S	N	S	2800
N	N	N	06/11/2015	35+2	S	N	S	1765
N	N	N	20/09/2015	38+6	N	N	S	3980

Baixo peso	LN cutâneo atual	BCC atual	Obito neonatal
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N(perda)	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N(perda)	N	N	N
S	N	N	N
N(perda)	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
S	N	N	N
N	N	N	N
S	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
S	N	N	S
S	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
N	N	N	N
S	N	N	N
N	N	N	N

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que **LILIAN SCHADE**, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, apresentou e defendeu sua dissertação de mestrado intitulada: **"PERFIL CLÍNICO DE GESTANTES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ"**. A banca examinadora foi composta pelos Professores: Dra. Marília Barreto Gameiro Silva (FEPAR), Dr. Denis José Nascimento (Departamento de Tocoginecologia - UFPR), Orientador: Dr. Valderílio Feijó Azevedo (Departamento de Clínica Médica - UFPR) e Suplente: Dr. Sérgio Candido Kowalski (Departamento de Clínica Médica - UFPR). Tendo a aluna concluinte sido aprovada, foi recomendada a Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedida o título de Mestre em Medicina Interna após publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 26 de julho de 2016.



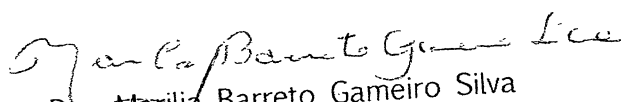
Professora Dra. Iara Taborda de Messias – Reason
Coordenadora de Pós-Graduação em Medicina Interna
Mestrado e Doutorado da UFPR.

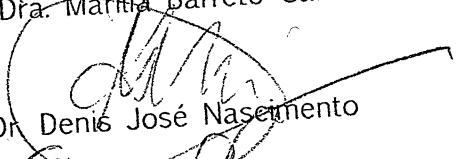


Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

Aos vinte e seis dias do mês de julho do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dra. Marília Barreto Gameiro Silva (FEPAR)**, **Dr. Denis José Nascimento (Depto. de Tocoginecologia - UFPR)** e Orientador: **Dr. Valderilio Feijó Azevedo (Depto. de Clínica Médica - UFPR)**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **LILIAN SCHADE**, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "**PERFIL CLÍNICO DE GESTANTES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**". A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Professora Dra. Marília Barreto Gameiro Silva


Professor Dr. Denis José Nascimento


Professor Dr. Valderilio Feijó Azevedo



Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da
Resolução da UFPR-Resolução nº 65/09 - CEPE

Aos vinte e seis dias do mês de julho do ano de dois mil e dezesseis, às oito horas e trinta minutos, na sala 1207 no 12º andar do Prédio Central do HC/UFPR, teve início a avaliação da dissertação de conclusão do mestrado do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná**, da aluna **LILIAN SCHADE** intitulada: **"PERFIL CLÍNICO DE GESTANTES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ"**. A sessão foi aberta pelo Professor Dr. Valderilio Feijó Azevedo, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e da aluna concluinte. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores: **Dra. Marília Barreto Gameiro Silva (FEPAR)**, **Dr. Denis José Nascimento (Depto. de Tocoginecologia - UFPR)** e Orientador: **Dr. Valderilio Feijó Azevedo (Depto. de Clínica Médica - UFPR)**. A candidata dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir, com igual tempo concedido a aluna para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho **aprovado**, sem modificações substanciais na forma e conteúdo, porém com as devidas inclusões sugeridas, o qual deve ter sua publicação nos meios de divulgação científica. No decurso das arguições e para que tudo constasse na forma do que se legalmente institui, foi a presente ata lavrada por mim Valeria Knapp secretaria, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

Marília Barreto Gameiro Silva
Professora Dra. Marília Barreto Gameiro Silva

Denis José Nascimento
Professor Dr. Denis José Nascimento

Valderilio Feijó Azevedo
Professor Dr. Valderilio Feijó Azevedo